

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年8月9日 (09.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/56607 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/404, 31/4439, 31/506, 31/437, 31/4178, 31/427, 31/4709, 31/47, 31/472, 31/501, 31/427, 31/4725, 31/353, 31/416, 31/4025, A61P 43/00, 9/10, 17/06, 35/00, 19/10, 29/00, 7/02, 35/04 // C07D 209/42, 209/30, 209/08, 401/12, 409/12, 403/12, 471/04, 217/26, 215/38, 217/22, 217/24, 217/02, 311/18, 231/56, 417/14, 417/12, 209/12

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 若林利明 (WAKABAYASHI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-36 Ibaraki (JP). 船橋泰博 (FUNAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日3-4-5-206 Ibaraki (JP). 畑直子 (HATA, Naoko) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-14-11-405 Ibaraki (JP). 仙波太郎 (SEMBA, Taro) [JP/JP]; 〒305-0024 茨城県つくば市倉掛851-1-202 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-210 Ibaraki (JP). 羽田融 (HANEDA, Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2-4-8 Ibaraki (JP). 大和隆志 (OWA, Takashi) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市谷田部1144-303 Ibaraki (JP). 鶴岡明彦 (TSURUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00713

(22) 国際出願日: 2001年2月1日 (01.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

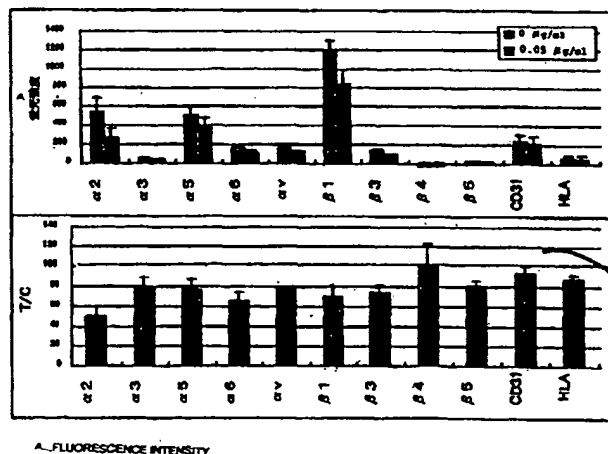
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-26080 2000年2月3日 (03.02.2000) JP
特願2000-402084
2000年12月28日 (28.12.2000) JP

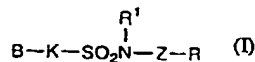
[続葉有]

(54) Title: INTEGRIN EXPRESSION INHIBITORS

(54) 発明の名称: インテグリン発現阻害剤



A: FLUORESCENCE INTENSITY



(57) Abstract: Integrin expression inhibitors and remedies for arteriosclerosis, psoriasis, cancer, retinal angiogenesis, diabetic retinitis or inflammatory diseases, anticoagulant agents and cancerous metastasis inhibitors based on the integrin inhibitory effect. Namely, integrin expression inhibitors containing as the active ingredient sulfonamide compounds represented by the following general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof or hydrates of the same wherein B represents optionally substituted C₆₋₁₀ aryl or 6- to 10-membered heteroaryl wherein the ring may be partly saturated; K represents a single bond, -CH=CH- or -(CR^{4b}R^{5b})_m^b (wherein R^{4b} and R^{5b} may be the same or different and each represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl; and m^b represents an integer of 1 or 2); R¹ represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl; Z represents a single bond or CO-NH-; and R represents optionally substituted C₆₋₁₀ aryl or 6- to 10-membered heteroaryl wherein the ring may be partly saturated.

[続葉有]



0031 茨城県つくば市吾妻3-19-1-2-203 Ibaraki (JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-23-5-306 Ibaraki (JP). 岡部忠志 (OKABE, Tadashi) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2-6-6 Ibaraki (JP). 高橋恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県牛久市田宮町3-10-7-512 Ibaraki (JP). 奈良一誠 (NARA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-15-1-201 Ibaraki (JP). 濱岡進一 (HAMAOKA, Shinichi) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県牛久市田宮町199-6-203 Ibaraki (JP). 上田教博 (UEDA, Norihiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市谷田部1077-140 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

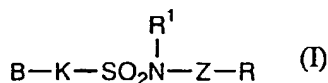
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、インテグリン発現阻害剤およびインテグリン阻害作用に基づく動脈硬化症・乾せん・癌・網膜血管新生症・糖尿病性網膜症または炎症性疾患治療剤、抗凝固剤、または癌転移抑制剤を提供する。すなわち、下記一般式(I)で表されるスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤を提供する。



式中、Bは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または6員ないし10員ヘテロアリール環を、Kは単結合、-CH=CH-、または-(CR^{4b}R^{5b})_m^b。(式中、R^{4b}およびR^{5b}は同一または相異なって水素原子、C1-C4 アルキル基を、m^bは1または2の整数を意味する。)を、R¹は水素原子またはC1-C6 アルキル基を、Zは単結合または-CO-NH-を、Rは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または6員ないし10員ヘテロアリール環を、それぞれ意味する。

明細書

インテグリン発現阻害剤

技術分野

本発明はインテグリン発現阻害剤に関する。さらに詳しくは、インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、または $\alpha v \beta 5$ 発現阻害剤で、インテグリンの発現阻害作用に基づく血管新生阻害剤、抗凝固剤、抗癌剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症、炎症性疾患、動脈硬化症、乾せん、骨粗鬆症の治療剤に関する。

従来技術

インテグリンは、構造的にはインテグリン α 、インテグリン β の2種類のサブユニットが非共有結合で会合するヘテロ二量体からなり、現在、少なくとも16種の α 鎖、8種の β 鎖が見出されており、 α 、 β 鎖の組み合わせによりリガンド特異性の異なる多様な分子群が形成され、22種のインテグリンが知られている。機能的には、動物細胞の接着分子の細胞膜受容体蛋白質であり、細胞膜上に発現して細胞と細胞外マトリックス (extracellular matrix、ECM)、あるいは細胞と細胞との接着に関与する。細胞接着分子がインテグリンに結合すると、細胞内のシグナリング系が動き出し、その結果、細胞接着だけでなく、細胞進展、細胞増殖、アポトーシス、分化、細胞骨格配向、細胞移動、組織形成、癌の浸潤・転移、創傷治癒、血液凝固などが稼動する。これらのインテグリンの中で、インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ はコラーゲン、ラミニンなどが接着分子であり、血小板凝集、癌の浸潤・転移 (林正男・宮本泰則, 蛋白質 核酸 酵素, 44 巻, 130-135 頁, 1999 年)、血管新生 (Donald R. Senger et al, Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 94, 13612-13617, (1997)) に関与することが知られている。なかでも癌の増殖と血管新生とは密接な関係にあることが明らかとなってきた。最近では血管新生阻害剤が移植癌モデルでの癌増殖を抑制さらには縮小させ得ること、耐

性癌が生じないことが実験的に証明され、臨床では血管新生と乳癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌など多くの固形癌の悪性化との相関が示されている (T.Boem et al, Nature, 390(27) 404-407, (1997))。また、 $\alpha v \beta 1$ はフィブロネクチン、ビトロネクチンが接着分子であり、癌細胞の基質への接着に、 $\alpha v \beta 3$ はビトロネクチン、トロンボスポンジンなどが接着分子であり、 $\alpha v \beta 5$ はビトロネクチンが接着分子であり、血管新生、癌転移、骨再生に関わっていることが報告されている (Shattil, S.J., Thromb. Haemost., 74, 149-155, (1995)、Friedlander M, et al. Science, 270, 1500-1502, (1995))。さらに、 $\alpha 3 \beta 1$ はフィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン、ラミニン5などが、 $\alpha 5 \beta 1$ はフィブロネクチンが、 $\alpha 6 \beta 1$ はラミニン、ラミニン5などが接着分子であり、癌の浸潤・転移に関与していることが知られている (松浦成昭ら, 日本臨床 53巻, 1643-1647 頁, 1995年、太田一郎ら, 臨床病理, 45巻, 528-533, 1997年)。

WO 9 9 5 0 2 4 9 はインテグリン $\alpha v \beta 3$ のアンタゴニストを開示しているが、発現阻害作用に関しては何の示唆もない。特開平 7-1 6 5 7 0 8 および特開平 8-2 3 1 5 0 5 には本発明と同じスルホンアミド化合物が開示されているが、インテグリン発現阻害作用についての記載は一切なく、示唆もない。WO 9 3 0 1 1 8 2 はインドール骨格を有する化合物の特異的チロシンキナーゼ阻害活性による抗腫瘍剤を開示しているが、これらはインドリールメチレン-2-インドリノン化合物であり本発明とは異なる。同様に WO 9 6 4 0 1 6 はインドール骨格を有する化合物の特異的チロシンキナーゼ阻害活性による抗腫瘍剤を開示しているが、これらは 2-インドリノン-3-メチレン誘導体であり本発明とは異なる。

これまでインテグリンの発現阻害作用に基づく、血管新生阻害剤、抗癌剤、癌転移抑制剤、抗凝固剤、動脈硬化症、乾せん、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症または炎症性疾患の治療薬は知られていない。

本発明は、インテグリン発現阻害作用が有効な疾患の治療剤を提供する。即ち、インテグリン発現阻害作用を有する化合物を有効成分とする血管新生阻害剤、抗癌剤、癌転移抑制剤、抗凝固剤、動脈硬化症・乾せん・骨粗鬆症・網膜

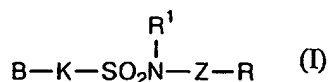
血管新生症・糖尿病性網膜症または炎症性疾患の治療剤の提供を目的とする。
さらにはスルホンアミド化合物からなるインテグリン発現阻害剤の提供を目的とする。

発明の開示

本発明者らは、鋭意研究を行ってきた結果、二環式ヘテロ環を有するスルホンアミド化合物がインテグリン発現阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

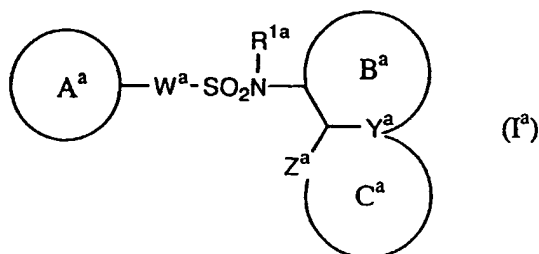
すなわち、本発明は、

1. インテグリン発現阻害作用に基づく 1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または 4) 血管新生阻害剤；2. インテグリンがインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αv 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、または $\alpha v \beta 5$ である 1、記載のインテグリン発現阻害作用に基づく 1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または 4) 血管新生阻害剤；3. 一般式(I)



〔式中、Bは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または 6 員ないし 10 員ヘテロアリール環を、Kは単結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_{m^b}-$ (式中、 R^{4b} および R^{5b} は同一または相異なって水素原子、C1-C4 アルキル基を、 m^b は 1 または 2 の整数を意味する。) を、 R^1 は水素原子または C1-C6 アルキル基を、Zは単結合または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、Rは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または 6 員ないし 10 員ヘテロアリール環を、それぞれ意味する。〕で表されるスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤；4. Rがインドー

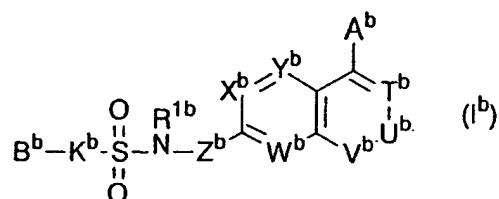
ル、キノリン、またはイソキノリンである 3. 記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 5. 一般式(I^a)



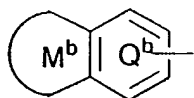
[式中、A^a環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、B^a環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、C^a環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、R^{1a}は水素原子またはC1-C6アルキル基を、W^aは単結合または-CH=CH-を、Y^aは炭素原子または窒素原子を、Z^aは-N(R^{2a})-（式中、R^{2a}は水素原子または低級アルキル基を意味する。）、または窒素原子を、それぞれ示す。]で表わされるスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 6. W^aが単結合である 5. に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 7. W^aが単結合であり、Z^aが-NH-であり、かつY^aが炭素原子である 5. に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 8. B^a環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである 5.、6. または 7. いずれか一項に記載の記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 9. C^a環が置換基を有していてもよいピロールである 5. ないし 8. いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 10. A^a環が置換基を有していてもよいベンゼン

またはピリジンであり、B^a環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C^a環が置換基を有していてもよいピロールであり、W^aが単結合であり、Z^aがNH-である5. 記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1

1. 一般式(I^b)



[式中、A^bは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、-(CO)_k^bNR^{2b}R^{3b} (式中、R^{2b}および R^{3b}は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、k^bは0または1を意味する。)、置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基、または下記 A 群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、B^bは下記 A 群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



(式中、環 Q^bは1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環 M^bは環 Q^bと二重結合を共有する C5-C12 不飽和の単環または複環を意味し、当該環は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1から4のヘテロ原子を有していてもよい。環 Q^bおよび環 M^bは窒素原子を共有する場合がある。また、環 Q^bおよび環 M^bは下記 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、K^bは単結合、または-(CR^{4b}R^{5b})_m^b (式中、R^{4b}および R^{5b}は同一または相異なって水素原子、C1-C4 アルキル基を、m^bは1または2の整数を意味する。)を、T^b、W^b、X^bおよび Y^bは同一または相異なって=C(D^b)-[式中、D^bは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル

基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_n{}^bNR^{6b}R^{7b}$ （式中、 R^{6b} および R^{7b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 n^b は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す]、または窒素原子を、 U^b および V^b は同一または相異なって、 $=C(D^b)-$ （式中、 D^b は前記を意味する。）、窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子-または $-CO-$ を、 Z^b は単結合または $-CO-NH-$ を、 R^{1b} は水素原子または C1-C4 アルキル基を、
 二二は単結合または二重結合を意味する。）

A 群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p{}^b-$ （式中、 R^{8b} および R^{9b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 p^b は0または1を意味する。また、 R^{8b} および R^{9b} は結合している窒素原子と一緒に5または6員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。）、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよい C1-C8 アシル基、C1-C4 アルキル- $S(O)_s{}^b$ -C1-C4 アルキレン基（式中、 s^b は0、1または2の整数を意味する。）、C1-C4 アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、 $-(CO)_q{}^bNR^{10b}R^{11b}$ （式中、 R^{10b} および R^{11b} は同一または相異なって水素原子、またはハロゲン原子または C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 q^b は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリール基を意味する。]で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤；12. U^b および V^b が $=C(D^b)-$ （式中、 D^b は前記を意味する。）、または窒素原子である11. 記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤；13. Z^b が単結合である11.

または 1 2. に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 4. T^b 、 U^b 、 V^b 、 W^b 、 X^b および Y^b の少なくとも一つが窒素原子である 1 1. ないし 1 3. いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 5. A^b がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r{}^bNR^{12b}R^{13b}$ （式中、 R^{12b} および R^{13b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 r^b は 0 または 1 を意味する。）、または置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基である 1 1. ないし 1 4. いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 6. T^b 、 U^b 、 V^b 、 W^b 、 X^b または Y^b のうち一つのみが窒素原子である 1 1. ないし 1 5. いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 7. T^b 、 W^b または Y^b の一つのみが窒素原子である 1 1. ないし 1 6. いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 8. インテグリンがインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αv 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、または $\beta 5$ である 5. ないし 1 7. いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤； 1 9. インテグリンがインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、または $\alpha v \beta 5$ である 5. ないし 1 7. いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有

効成分とするインテグリン発現阻害作用に基づく 1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または 4) 血管新生阻害剤；および 2 1. 5. ないし 1 7. いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害作用に基づく 1) 動脈硬化症、乾せん、もしくは骨粗鬆症の治療剤、または 2) 抗凝固剤に関する。

本発明は、式(I)、(Ia)及び(Ib)のいずれかで表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、インテグリン発現阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法を提供する。

また、本発明は、式(I)、(Ia)及び(Ib)のいずれかで表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物をインテグリン発現阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途を提供する。

本発明において、インテグリン発現阻害が有効な疾患とは、動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患を含む。

また、本発明において、インテグリン発現阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤とは、動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、抗凝固剤、癌転移抑制剤、血管新生阻害剤を含む。

以下本発明について詳細に説明する。

BおよびRにおける、置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または 6 員ないし 10 員ヘテロアリール環とは、炭素数 6 から 10 の芳香族炭化水素基または、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも 1 個を含む 6 員ないし 10 員の芳香族ヘテロ環を意味し、その環上に 1 以上の置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い。具体的には例えば、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、

ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、
 ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソイ
 ンドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、
 ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾ
 ール、4,5,6,7-テトラヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、
 2,3-ジヒドロベンゾフラン、インダン、テトラロン、インドリン、イソインドリ
 ン、クロマン、テトラリンなどが挙げられる。上記芳香環は置換基 1～3 個を
 有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なっているも
 よい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基
 で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸
 基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、
 式 $-a^a-b^a$ [式中、 a^a は単結合、 $-(CH_2)_k^a$ 、 $-O-(CH_2)_k^a$ 、 $-S-(CH_2)_k^a$ また
 は $-N(R^{3a})-(CH_2)_k^a$ を、 k^a は 1～5 の整数を、 R^{3a} は水素原子または低級アル
 キル基を、 b^a は $-CH_2-d^a$ (式中、 d^a は低級アルキル基で置換されていてもよい
 アミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級ア
 ルコキシ基を意味する) を意味する] で示される基、式 $-a^a-e^a-f^a$ [式中、
 a^a は前記と同じ意味を、 e^a は $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ を、 f^a は低級アルキル基
 または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、
 トリフルオロメチル基、 $-(CH_2)_m^a-b^a$ または $-N(R^{4a})-(CH_2)_m^a-b^a$ (式中、 b^a は
 前記と同じ意味を示し、 R^{4a} は水素原子または低級アルキル基を、 m^a は 1～5
 の整数を意味する) を意味する] で示される基、式 $-a^a-g^a-h^a$ [式中、 a^a
 a^a は前記と同じ意味を示し、 g^a は $-C(O)-$ または $-C(S)-$ を、 h^a は低級アルキル基
 で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ
 基、 $-(CH_2)_n^a-b^a$ または $-N(R^{5a})-(CH_2)_n^a-b^a$ (式中、 b^a は前記と同じ意味を示し、
 R^{5a} は水素原子または低級アルキル基を、 n^a は 1～5 の整数を意味する) を意
 味する] で示される基、式 $-a^a-N(R^{6a})-g^a-i^a$ [式中、 a^a および g^a は前記と同じ
 意味を示し、 R^{6a} は水素原子または低級アルキル基を、 i^a は水素原子、低級ア
 ルコキシ基または f^a (f^a は前記と同じ意味を示す) を意味する] で示される

基、式- a^a -N(R^{7a})- e^a - f^a (式中、 a^a 、 e^a および f^a は前記と同じ意味を示し、 R^{7a} は水素原子または低級アルキル基を意味する) で示される基、式-(CH_2) $_p^a$ - j^a -(CH_2) $_q^a$ - b^a (式中、 j^a は酸素原子または硫黄原子を意味し、 b^a は前記と同じ意味を示し、 p^a および q^a は同一または異なって1～5の整数を意味する)、式-(CH_2) $_u^a$ -Ar a (式中、Ar a は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい、フェニル基またはヘテロアリール基を意味し、 u^a は0または1～5の整数を意味する)、式-CONH-(CH_2) $_u^a$ -Ar a (式中、Ar a および u^a は前記を意味する)、または式-SO $_2$ -(CH_2) $_u^a$ -Ar a (式中、Ar a および u^a は前記を意味する) で示される基などを挙げることができる。

一般式(I)においては、Rがインドール、キノリン、またはイソキノリンである化合物が好ましい。

上記一般式(I a)において、A a 環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1～3個があってもよい。A a 環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フトラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどがある。上記芳香環は置換基1～3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なっているてもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、式- a^a - b^a [式中、 a^a は単結合、-(CH_2) $_k^a$ -、-O-(CH_2) $_k^a$ -、-S-(CH_2) $_k^a$ -または-N(R^{3a})-(CH_2) $_k^a$ -を、 k^a は1～5の整数を、 R^{3a} は水素原子または低級アルキル基を、 b^a は-CH $_2$ - d^a (式中、 d^a は低級アルキル基で置

換されていてもよいアミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する)を意味する]で示される基、式- $a^a-e^a-f^a$ [式中、 a^a は前記と同じ意味を、 e^a は-S(O)-または-S(O)₂-を、 f^a は低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、-(CH₂)_m^a- b^a または-N(R^{4a})-(CH₂)_m^a- b^a (式中、 b^a は前記と同じ意味を示し、R^{4a}は水素原子または低級アルキル基を、 m^a は1~5の整数を意味する)を意味する]で示される基、式- $a^a-g^a-h^a$ [式中、 a^a は前記と同じ意味を示し、 g^a は-C(O)-または-C(S)-を、 h^a は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、-(CH₂)_n^a- b^a または-N(R^{5a})-(CH₂)_n^a- b^a (式中、 b^a は前記と同じ意味を示し、R^{5a}は水素原子または低級アルキル基を、 n^a は1~5の整数を意味する)を意味する]で示される基、式- $a^a-N(R^{6a})-g^a-i^a$ [式中、 a^a および g^a は前記と同じ意味を示し、R^{6a}は水素原子または低級アルキル基を、 i^a は水素原子、低級アルコキシ基または f^a (f^a は前記と同じ意味を示す)を意味する]で示される基、式- $a^a-N(R^{7a})-e^a-f^a$ (式中、 a^a 、 e^a および f^a は前記と同じ意味を示し、R^{7a}は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、式-(CH₂)_p^a- j^a -(CH₂)_q^a- b^a (式中、 j^a は酸素原子または硫黄原子を意味し、 b^a は前記と同じ意味を示し、 p^a および q^a は同一または異なって1~5の整数を意味する)、式-(CH₂)_u^a-Ar^a (式中、Ar^aは低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい、フェニル基またはヘテロアリール基を意味し、 u^a は0または1~5の整数を意味する)、式-CONH-(CH₂)_u^a-Ar^a (式中、Ar^aおよび u^a は前記を意味する)、または式-SO₂-(CH₂)_u^a-Ar^a (式中、Ar^aおよび u^a は前記を意味する)で示される基などを挙げることができる。

上記置換基例において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合には、これらのアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、A^a環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキソ基またはチオキソ基の形

になってもよい。

B^a環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっているてもよい。

C^a環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっているてもよい。

B^a環およびC^a環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、式-C(O)-r^a（式中、r^aは水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する）、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

上記一般式(I^a)において、R^{1a}、R^{2a} およびA^a環、B^a環、C^a環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチ

ルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基を挙げることができる。

A^a環が有していてもよい置換基の定義中の低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。

A^a環、B^a環およびC^a環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。またハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

これらのうちで特に好ましい化合物としては、

- 1) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド
- 2) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-6-クロロ-3-ピリジンスルホンアミド
- 3) N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド
- 4) N-(5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド
- 5) N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド
- 6) N-(4-ブロモ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド
- 7) N-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド
- 8) N-(3-ブロモ-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド

9) N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフェンスルホンアミド

10) N-(4-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-2-アミノ-5-ピリミジンスルホンアミド

11) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

などが挙げられる。

上記一般式 (I^a) で示されるスルホンアミド誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物 (I^a) の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明において、環 Q^bの意味する「1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環」とは、芳香族炭化水素、または1つまたは2つの窒素原子を6員式芳香族ヘテロ環である。環 Q^bに含まれる主な芳香環を例示すると、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどがある。また、環 Mの意味する「C5-C12の不飽和の単環または複環を意味し、当該環は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1から4のヘテロ原子を有していてもよい。」

とは、環 Q^bと二重結合を共有する不飽和の単環または複環で有り、ベンゼン、ナフタレン等の芳香族炭化水素、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘプタジン、シクロオクタジエン等の不飽和炭化水素、テトラヒドロピリジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、インダゾリジン、ナフチリジン、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾ

チオフェン、ベンツイミダゾールベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピロロピリジン、ピリドピリミジン、イミダゾピリジン等の不飽和複素環を意味する。また、「環 Q^b と環 M^b は 1 つの窒素原子を共有してもよい。」とは、両環の縮合位置に窒素原子がある場合をいい、そのようにして形成される環としては、インダゾリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンなどを挙げることができる。

本発明において、 R^{1b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} における C1-C4 アルキル基、または A^b 、 D^b 、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{10b} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、 R^{13b} 、 R^{14b} 、 R^{15b} 、 G^{1b} 、 G^{2b} および A 群におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基における C1-C4 アルキル基とは、炭素数 1 ~ 4 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基を意味する。ハロゲン原子で置換されていてもよいとは、これらのアルキル基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味する。例えば、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-または 2-モノフルオロエチル基、1-または 2-モノクロロエチル基、1-または 2-モノブロムエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基などを挙げることができる。それらの例の好ましいものとして、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-または 2-モノフルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

本発明において、 A^b 、 D^b および A 群におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルコキシ基における C1-C4 アルコキシ基とは、炭素数 1 ~ 4 の直鎖もしくは分枝状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基を意味する。ハロゲン原子で置換されていてもよいとは、これらのアルコキシ基がフッ素原子、塩素原子、臭素

原子、ヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味する。例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1-または2-モノフルオロエトキシ基、1-または2-モノクロロエトキシ基、1-または2-モノブロムエトキシ基、1,2-ジフルオールエトキシ基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ基などを挙げることができる。それらの例の好ましいものとして、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1-または2-モノフルオロエトキシ基、1,2-ジフルオールエトキシ基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

本発明において、A^bおよびD^bに見られるC2-C4アルケニル基またはアルキニル基とは炭素数2から4のアルケニル基またはアルキニル基を意味し、ビニル基、アリル基、2-または3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、エチニル基、2-プロピニル基、2-メチルエチニル基、2-または3-ブチニル基等を挙げることができる。

本発明において、B^bおよびA群に見られるアリール基とは芳香族炭化水素を意味し、フェニル基、ナフチル基などを挙げることができる。また、ヘテロアリール基とは窒素原子、酸素原子、硫黄原子を1または2以上含有する単環または複環であり、例えば、ピロリル、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、インドリル基、インドリジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基などを挙げることができる。

本発明において、R^{8b}、R^{9b}に見られる「R^{8b}およびR^{9b}は結合している窒素原子と一緒にあって5または6員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、」とは、R^{8b}およびR^{9b}が結合している窒素原子と一緒にあってピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基などを形成することを意味する。

本発明において、A群に見られるモノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、C1-C4 アルキル-S(O)_b-C1-C4-アルキレン基、C1-C4 アルキル基または置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、C1-C4 アルキル基で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基とは、上記と同じアルキル基を意味し、アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、またはメチルメチレン基、1-または 2-メチルエチレン基、1-、2-または 3-メチルプロピレン基、ジメチルメチレン基などを挙げることができる。

また、C1-C8 アルカノイル基とホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基等を意味する。

本発明の J^bに見られる「保護基を有していてもよいアミノ基」における保護基とは、通常の有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなるきでもよく、特に限定はされないが、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ベンジリデン基、ベンツヒドリル基、トリチル基などを挙げることもできる。また、保護基を有していてもよいカルボキシ基における保護基および R^{16b}におけるカルボキシ基の保護基とは、通常の有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく、特に限定はされないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基、メトキシメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ピバロイルオキシメチル基、ベンジル基などを挙げることもできる。

本発明において「置換基を有していてもよい」における置換基とは、上に述べたハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、水酸基、ヒドロキシ C1-C4 アルキル基、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、C2-C4 アルケニル基またはアルキニル基、シアノ基、C1-C8 アシル基、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、カルボキシ基、C1-C4 アルコキシカルボニル基、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル

基等を意味する。

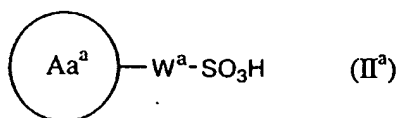
上記一般式(I^b)で示されるスルホンアミド含有複素環化合物は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(I^b)の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

また、これら化合物の水和物はもちろんのこと光学異性体が存在する場合はそれらすべてが含まれることはいうまでもない。また、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて本化合物から生成する血管新生抑制作用を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

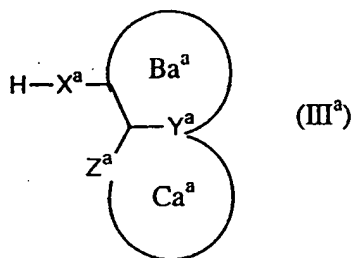
本発明に関する化合物(I^a)は種々の方法によって製造することができる。例えば、特開平7-165708号公報、特開平8-231505号公報にそのいくつか具体的に開示されている。

上記のように本発明化合物(I^a)は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を示せば、例えば以下の通りである。

1) 一般式(II^a)



(式中、Aa^a環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、W^aは前記と同じ意味を示す)で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式(III^a)



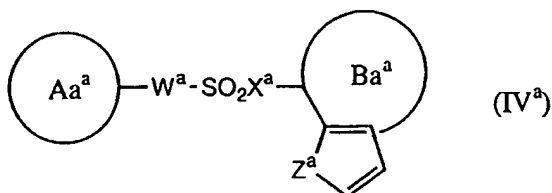
(式中、B a^a環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、C a^a環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を意味し、X^a、Y^aおよびZ^aは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

スルホン酸 (II^a) の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～20時間であるが、原料化合物の種類、反応温度によって任意に選ばれる。

得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことに

より、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体 (I^a) を得ることが可能である。

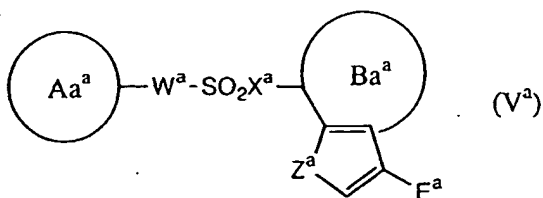
2) 一般式 (IV^a)



(式中、A a^a環、B a^a環、W^a、X^aおよびZ^aは前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、N-ブロモアセトアミド、塩素、臭素などを例示することができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、通常ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩化アルキル化合物やクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族塩化物等が使用されるが、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ピリジン、アセトニトリル等の水溶性溶媒も使用することができる。反応温度はハロゲン化剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から100℃の間で行われる。

得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体 (I^a) を得ることが可能である。

3) 一般式 (V^a)



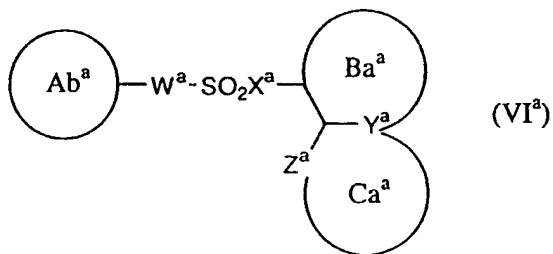
(式中、A a^a環、B a^a環、W^a、X^aおよびZ^aは前記と同じ意味を示し、E^aは脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する) で表わされる化合物を

脱水剤と反応させることにより製造することができる。脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基としては、例えば（ヒドロキシイミノ）メチル基、カルバモイル基などを挙げるができる。

また、原料のアルデヒドまたはカルボン酸からまずオキシムまたは酸アミドを合成し、これを単離することなく脱水剤と反応させることも可能である。脱水剤としてはニトリルの合成に一般に用いられる方法、例えば無水酢酸、塩化チオニル、オキシ塩化リン、二酸化セレン、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げるができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、エチルエーテル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。反応温度は脱水剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から150℃の間で行われる。

得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体 (I^a) を得ることが可能である。

4) 一般式 (VI^a)



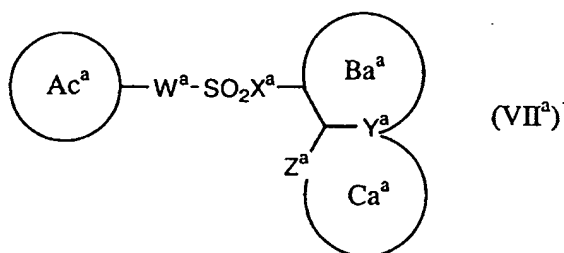
(式中、A b^a環は、還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、B a^a環、C a^a環、W^a、X^a、Y^aおよびZ^aは前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物を還元剤と反応させることにより製造することができる。還元によりアミノ基へ変換可能な置換基としてはニトロ基、ニトロ

ソ基、ヒドロキシアミノ基、アゾ基などがある。

還元には、一般に用いられるニトロ基の還元法を使用することができるが、好ましい例としてはパラジウム-炭素、酸化白金等を触媒とした接触還元や亜鉛、鉄またはスズと酸による還元等を挙げることができる。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、常圧または加圧下で行うことができる。

得られた生成物において、水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体 (I^a) を得ることが可能である。

5) 一般式 (VII^a)



(式中、 Ac^a 環は、脱離基を環上または置換基中に有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、 Ba^a 環、 Ca^a 環、 W^a 、 X^a 、 Y^a および Z^a は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物を求核剤と反応させることにより製造することができる。脱離基としては、例えばハロゲン基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などを挙げることができる。求核剤としては、例えばアミン類、アルコール類、チオール類などを挙げることができる。アルコール類、チオール類などの場合にはアルカリ金属などとの塩の形で反応させてもよい。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水などが利用され得る。反応温度は基質の種類によって異なるが、通常 -50°C から 150°C の間で行われる。

得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(I^a)を得ることが可能である。

次に本発明に用いられる原料化合物(II^a)およびその反応性誘導体ならびに(III^a)を製造する方法について説明する。

原料化合物(II^a)およびその反応性誘導体には公知化合物および新規化合物が含まれる。新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、または、それらを組み合わせることにより製造することが可能である。例えば、新規スルホニルクロリドは Chem. Ber., 90, 841 (1957), J. Med. Chem., 6, 307 (1963), J. Chem. Soc.(c), 1968, 1265, Chem. Lett., 1992, 1483, J. Am. Chem. Soc., 59, 1837 (1937), J. Med. Chem., 23, 1376 (1980), J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948), J. Am. Chem. Soc., 78, 2171 (1956) などに記載されている合成法を応用した方法により製造することができる。

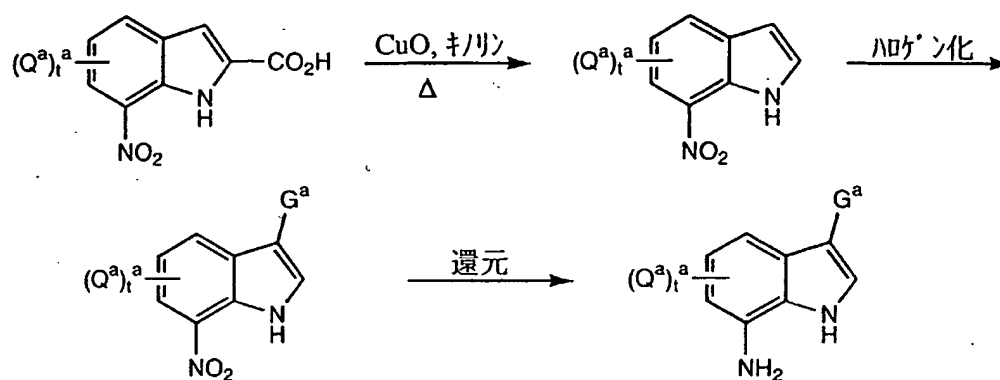
原料化合物(III^a)には公知化合物および新規化合物が含まれる。原料化合物(III^a)においてH-X^a-がアミノ基H₂N-を意味する場合には、当該ニトロ化合物を一般的に利用されるニトロ基の還元法で還元することによりH₂N体(III^a)を得ることができる。還元法の好ましい例としてはパラジウム-炭素を触媒とした接触還元や亜鉛末-塩酸による還元などがある。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中常圧または加圧下で行うことができる。

原料化合物(III^a)において、H-X^a-が水酸基HO-を意味する場合には、上記アミノ体をジアゾ化した後、加水分解することによりHO体(III^a)を得ることができる。

原料化合物が新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、またはそれらを組み合わせることにより製造することが可能である。新規化合物は Can. J. Chem., 42, 1235 (1964), Chem. Abst., 59, 8855f (1963), Tetrahedron Lett., 30, 2129 (1989)などに記載された方法を応用

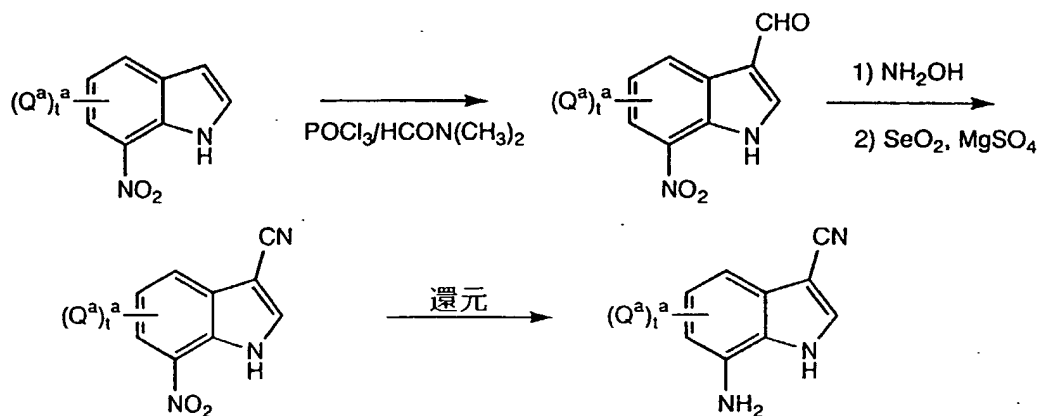
して、例えば、次に示す経路で製造することが可能である。

反応式 1^a



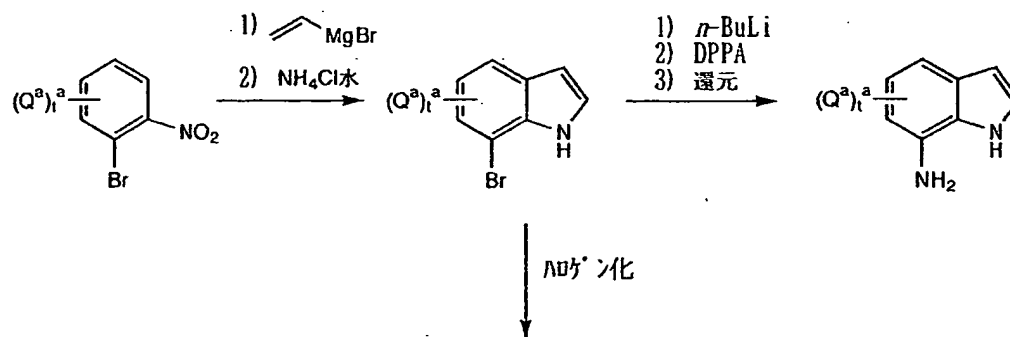
式中、 Q^a は同一または異なった置換基を意味し、 G^a はハロゲン基を意味し、 t^a は0～2の整数である。

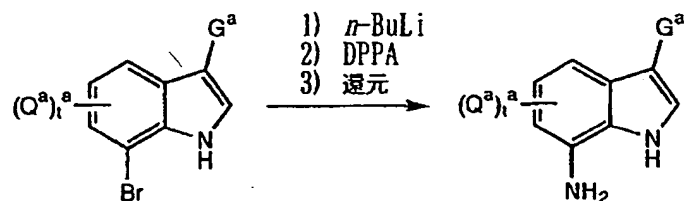
反応式 2^a



式中、 Q^a および t^a は前記と同じ意味を示す。

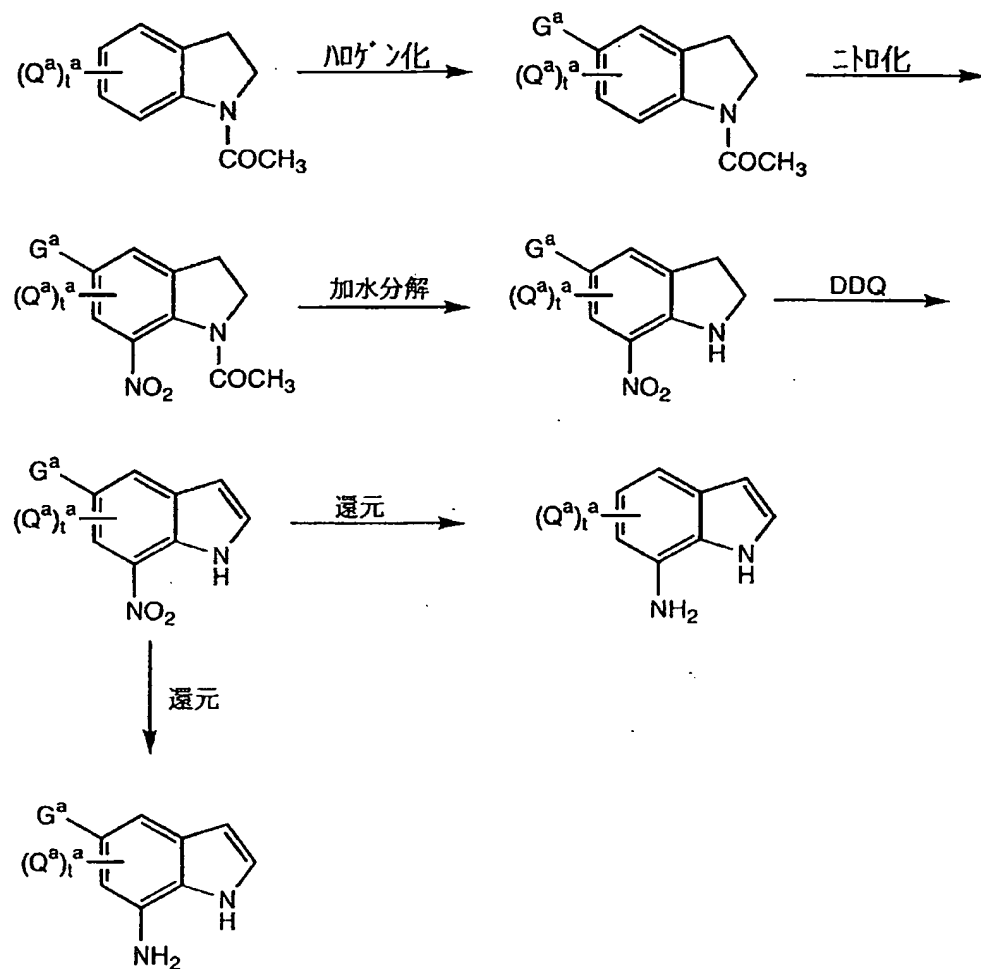
反応式 3^a





式中、 Q^a 、 G^a および t^a は前記と同じ意味を示し、DPPAはジフェニルホスホリルアジドを意味する。

反応式 4^a

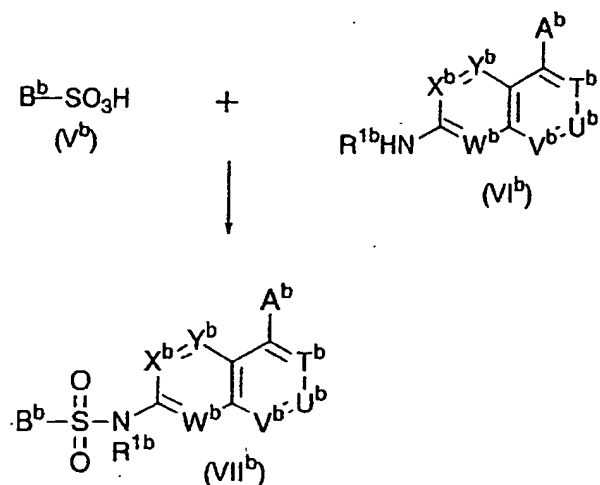


式中、 Q^a 、 G^a および t^a は前記と同じ意味を示し、DDQは2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンを意味する。

次に本発明化合物(I^b)は種々の方法によって製造することができるが、それら

のうち代表的な方法を示せば、以下の通りである。

1) Z^b が単結合である場合



(式中、 A^b 、 B^b 、 T^b 、 U^b 、 V^b 、 W^b 、 X^b および T^b は前記を意味する。)

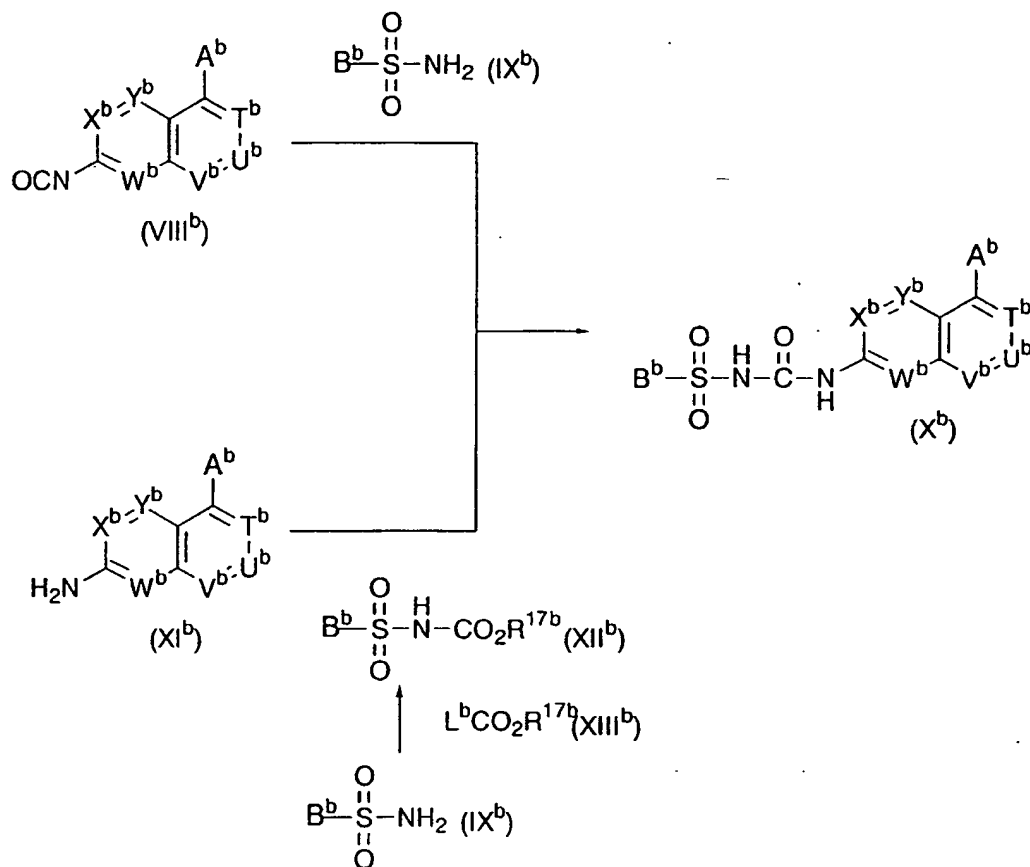
式(V^b)で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と式(VI^b)で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

スルホン酸(V^b)の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～20時間であるが、原料化合物の種類、

反応温度によって任意に選ばれる。

得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体(VII^b)を得ることができる。

2) Z^bが-CO-NH-である場合



(式中、L^bは塩素原子または臭素原子を、R^{17b}は C1-C4 のアルキル基またはベンジル基を意味し、A^b、B^b、T^b、U^b、V^b、W^b、X^bおよび T^bは前記を意味する。)

式(VIII^b)で表わされる化合物イソシアナートと式(IX^b)で表されるスルホンアミド化合物を反応させることにより製造することができる。

反応は一般に水またはテトラヒドロフラン、アセトン等の水混和性非反応性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメ

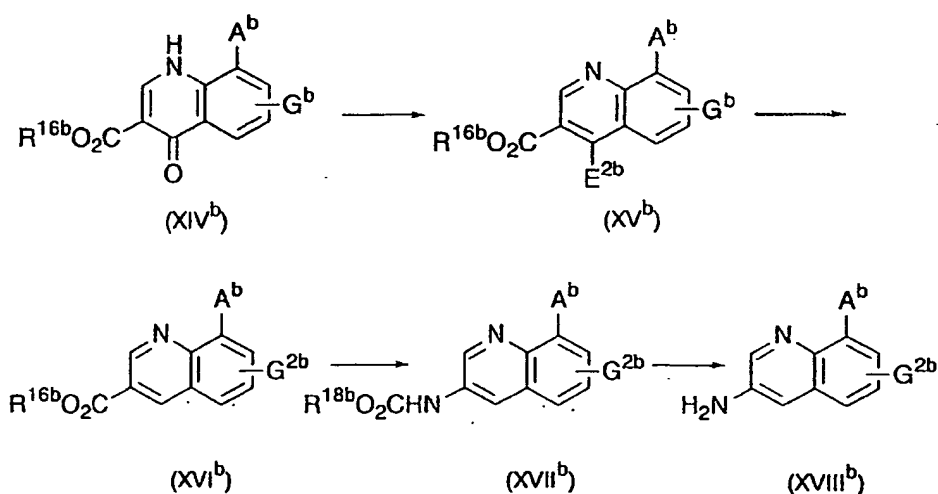
トキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行う。反応は0℃から100℃までにて行う。好ましい温度は約20から30℃である。

他の好ましい反応は、式(XI^b)で表されるアミンと式(IX^b)で表されるスルホンアミドと式(XIII^b)で表されるハロホルメートを反応させて得られる式(XII^b)で表されるカルバメートを反応させる方法である。

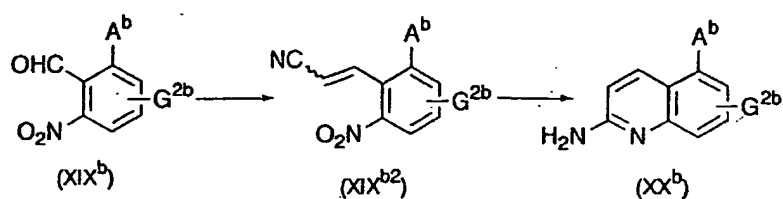
式(IX^b)で表されるスルホンアミドと式(XIII^b)で表されるハロホルメートとの反応は、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトンなどの非反応性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの酸スカベンジャーの存在下に行う。反応温度は約30℃から還流温度までで行う。次に、式(XII^b)で表されるカルバメートと式(XI^b)で表されるアミンとの反応は、ジオキサン、トルエン、ジグリムなどの不活性で高沸点の溶媒中、約50℃から還流温度までの範囲で加熱することにより行われる。

本発明化合物であるスルホンアミドまたはスルホニルウレア含有複素環化合物の原料である式(VI^b)または(XI^b)で表されるアミン化合物は既知の方法を組み合わせて製造することができる。

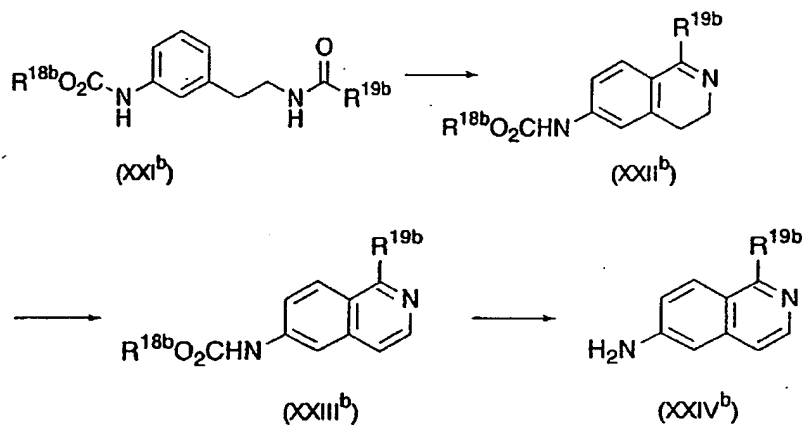
例えば、キノリン、イソキノリン誘導体は以下の製造工程により製造することができる。



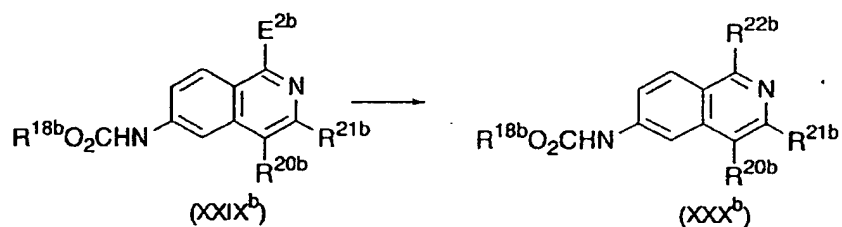
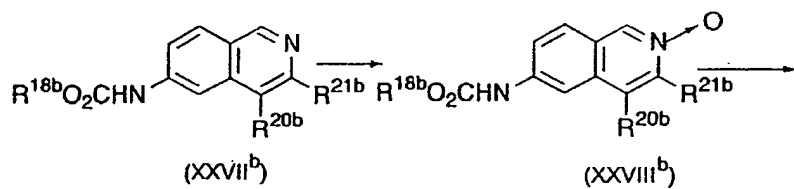
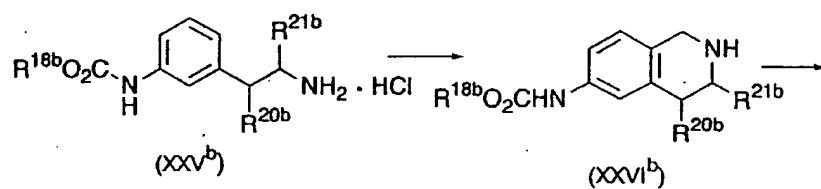
(式中、A^b、E^{2b}、G^{2b}、R^{16b}は前記を意味し、R^{18b}はC1-C4アルキル基またはベンジル基を意味する。)

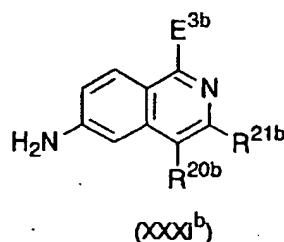


(式中、 A^b 、 G^{2b} は前記を意味する。)



(式中、 R^{18b} は前記を意味し、 R^{19b} はC1-C4アルキル基を意味する。)





(式中、 R^{18b} 、 E^{2b} は前記を意味し、 R^{20b} 、 R^{21b} は水素原子または C1-C4 アルキル基を、 R^{22b} は C1-C4 アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基またはフェニル基、シアノ基、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を、 E^{3b} は水素原子、ハロゲン原子、C1-C4 アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基またはフェニル基、シアノ基、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基意味する。)

本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000mg、好ましくは約 50～4000mg、さらに好ましくは 100～3000mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与する。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティング

することは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。

懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、上段はヒト臍帯静脈血管内皮細胞に対する化合物 A（無処理および 0.05 μ g/ml）の 48 時間後のインテグリンの発現量を測定した結果の図。下段 T/C は無処理に対する化合物 A の効果を % で示した。

図 2 は、ヒト大腸癌細胞株(HCT116-C9)に対する化合物 A（0.05 μ g/ml）の 48 時間後のインテグリン発現阻害作用：無処理に対する化合物 A の効果を T/C（%）で示した。

図 3 は、ヒト正常繊維芽細胞株(WI38)に対する化合物 A の高濃度（0.5、5 μ g/ml）での 48 時間後のインテグリン発現阻害作用：無処理に対する化合物 A の効果を T/C（%）で示した。

図 4 は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対する各化合物（0.5 μ g/ml）

の48時間後のインテグリン $\alpha 2$ 発現阻害作用：無処理に対する発現量の割合(%)で示した。(各化合物名は合成実施例番号で示してある。)

以下に薬理実験例により本化合物の効果を示す。

尚、薬理実験例中の化合物Aとは、合成例1で得られる化合物を示す。

実施例1 ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対するインテグリン発現阻害作用

5×10^5 個のヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を75cm²細胞培養用ボトルに蒔き込んだ後、EGM培地(三光純薬)を用いて37℃下CO₂インキュベーターにて培養した。そして、3h後に化合物Aを含む同培地と交換し、さらに48h培養した。次に細胞を回収しウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝液で洗浄後、各種の抗ヒト・インテグリン・マウス抗体を含む前記緩衝液を加えて30分間4℃で静置した。洗浄後、FITC結合抗マウスIgG抗体を加え30分間静置し、再び洗浄を行った。次に、細胞を固定しflow cytometerで細胞あたりに結合した抗体量をFITC量として測定した。

後の図1に示すように化合物Aは0.05 μ g/mlの濃度で細胞表面上のインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αv 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 5$ の発現を抑制した。

実施例2 ヒト大腸癌細胞株(HCT116-C9)に対するインテグリン発現阻害作用

実施例1と同様の方法で上記細胞に対する化合物Aのインテグリン発現阻害作用を調べた。

後の図2に示すように化合物Aは0.05 μ g/mlおよび0.5 μ g/mlの濃度でインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 4$ の発現を阻害した。

実施例3 ヒト正常繊維芽細胞株(WI38)に対するインテグリン発現阻害作用

実施例1と同様の方法で上記細胞に対する化合物Aのインテグリン発現阻害作用を調べた。

後の図3に示すように実施例1および2におけるより高濃度の化合物Aは、インテグリン $\alpha 2$ 、3、4の発現を僅かに阻害したが、インテグリン $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\beta 1$ の発現には影響を与えなかった。

以上のごとく化合物 A は内皮細胞および癌細胞のインテグリン発現を阻害するが正常繊維芽細胞に対しては殆ど阻害作用を示さないことが明らかである。

実施例 4 血管新生阻害作用 - 1

ラット大動脈片をコラーゲン内にて培養した際に観察される新生血管に対する阻害度を血管新生阻害活性とした。すなわち、Sprague-Dawley 系雌ラット(10-12週齢)より摘出した大動脈をハンクス液で洗浄しながら周辺の脂肪組織を丁寧に除去する。大動脈を切開し2mm角の切片を作成した後、24ウェルプレート内へ内皮細胞面を上にして静置する。次に、500 μ lの中性化したタイプIコラーゲン(Cell Matrix Type I-A:新田ゼラチン)を各ウェルへ注ぎ、クリーンベンチ内で室温下約20分間放置してゲルを固まらせる。ゲルが固まったことを確認した後に500 μ lのMCDB131培地(クロレラ工業)を加え、CO₂インキュベーター(5%CO₂)で37℃下培養する。翌日、試験化合物を含む500 μ lのMCDB131培地と培養液を交換し、培養を続ける。3日後に再び試験化合物を含む500 μ lのMCDB131培地と交換し、試験化合物添加開始より7日目の時点で大動脈周囲に形成された毛細血管数を顕微鏡下に計測した。試験化合物含有溶液は10 μ g/mlを最高濃度として3倍希釈系列で調整した。

以下の式より抑制率を算出し、各試験化合物の50%抑制濃度(IC₅₀値)を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

C:化合物無添加時の毛細血管数

T:化合物添加時の毛細血管数

本発明に関連する化合物は0.05~3 μ g/mlのIC₅₀値を示した。

実施例 5 血管新生阻害活性 - 2

24well plateへ0.4mlのタイプIコラーゲンを加えて固めた上に、8x10⁴個のヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を蒔き込み、10 ng/ml EGF, 20 ng/ml bFGFを含む内皮細胞培養液(Gibco BRL)で一晩培養した。次に、上清を除いた後に0.4mlの同コラーゲンを重層した。さらに、1.5mlの化合物Aを含む培養液を加えて4日間培養した後、形成されたチューブの面積を画像解析により定量化した。

化合物AのIC₅₀は0.12 μ g/mlであった。また、 α 2抗体によっても同様の阻

害効果が確認されたが、 $\alpha 5$ 抗体では認められなかった。

実施例 6 血管新生阻害活性(in vivo)-3

マウス空気嚢法(Sakamoto et al., Cancer Res., 1, 55-57, 1986)を一部改良した方法を用いて上記活性を評価した。すなわち、ミリポア・リング（日本ミリポア社）を $0.22\mu\text{m}$ のメンブレン・フィルター(HAWPO:日本ミリポア社)でシールしてチャンバーを作成した。このチャンバー内へリン酸緩衝液で懸濁した 1×10^7 個のヒト大腸癌細胞株(WiDr)を封入した。次に、6～8週令の C57Black 雌マウスの背側皮下に空気のうを作成し、先のチャンバーを移植した。移植が完了してから約6時間後から化合物 A を経口投与し、以後1日1回3日間連投した。チャンバー移植後4日後に ^{51}Cr ラベルしたマウス赤血球を尾静脈より注入し、1時間後に麻酔下でチャンバーに接した部分の皮膚を切除した。凍結した後、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、 γ -counter によって血液量を測定した。そして、癌細胞の入っていないチャンバーでの血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。実験はコントロール是一群10匹、化合物投与群是一群5匹で行った。

結果を $\text{T/C}(\%)$:化合物投与群の血管新生量/vehicle 投与群の血管新生量 $\times 100$ で評価すると化合物 A は 50mg/kg の投与で $\text{T/C}=53\%$ の効果を示した。

実施例 7 ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対するインテグリン $\alpha 2$ 発現阻害作用

5×10^5 個のヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を 75cm^2 細胞培養用ボトルに蒔き込んだ後、EGM 培地（三光純薬）を用いて 37°C 下 CO_2 インキュベーターにて培養した。そして、3h 後に $0.5\mu\text{g/ml}$ の化合物を含む同培地と交換し、さらに 48h 培養した。次に細胞を回収しウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝液で洗浄後、抗ヒト・インテグリン $\alpha 2$ ・マウス抗体を含む前記緩衝液を加えて 30 分間 4°C で静置した。洗浄後、FITC 結合抗マウス IgG 抗体を加え 30 分間静置し、再び洗浄を行った。次に、細胞を固定し flow cytometer で細胞あたりに結合した抗体量を FITC 量として測定した。そして、各化合物の阻害活性は化合物無処理に対する発現量の割合(%)で示した。各化合物名は合成実施例番号

で示してある。

後の図4に示すように各化合物は $0.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度で細胞表面上のインテグリン $\alpha 2$ の発現を抑制した。

本発明に関する化合物は、特開平7-165708、特開平8-231505に具体的に開示されているが、さらに製造例および発明化合物の代表的化合物について合成例を以下に挙げる。本発明がこれらのみに限定されるものではないことは言うまでもない。

製造例1 ピルビン酸エチル N-(5-メチル-2-ニトロフェニル)ヒドラゾン

5-メチル-2-ニトロアニリン 75.0 g (493 ミリモル) を水 160ml と濃塩酸 170ml の混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 36.0 g (517 ミリモル) の水溶液 80ml を -20°C で滴下した。反応液を、2-メチルアセト酢酸エチルをエタノール 100ml に溶解させ 12N 水酸化カリウム水溶液 200ml を加えた液に、 -20°C で、攪拌下 30 分間で加えた。同温で 30 分間攪拌後、濃塩酸 100ml を加え、生じた沈殿を濾取、水洗し、一晚減圧乾燥した。ジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 130 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.69 (1H, s)

製造例2 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

製造例1の化合物 25.0 g (94.2 ミリモル) のキシレン懸濁液 (250ml) にポリリン酸 100 g を加え、3 時間加熱還流した。反応液に氷冷下で水 80ml と酢酸エチル 300ml を加え、不溶物を濾去し、酢酸エチル 1.5 l で洗浄し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に tert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 11.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 1.35(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 8.19(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.29(1H, br s)

製造例 3 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸

製造例 2 の化合物 11.0 g (44.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (150ml) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 150ml を加え、80℃で 30 分間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に氷冷下 5 N 塩酸 40ml を加えて pH 1 に調整し、生じた沈殿を濾取、水洗した。沈殿をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 9.60 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.42 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 11.00 (1H, br s)

製造例 4 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 3 の化合物 9.58 g (43.5 ミリモル) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 60ml に溶解し、塩基性炭酸銅 1.04 g (4.35 ミリモル) を加え、180℃で 4 時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下で酢酸エチル 120ml を加え、不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 4.87 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.59 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.4Hz), 11.86 (1H, br s)

製造例 5 3-ホルミル-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

ジメチルホルムアミド 12ml (154 ミリモル) に窒素雰囲気下 0℃でオキシ塩化リン 1.5ml (16.1 ミリモル) を加え、同温で 20.5 時間攪拌した。製造例 4 の化合物 2.0 g (11.4 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (20ml) を 0℃で加え、90℃で 21 時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 100ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に tert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 2.23 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.90 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz), 8.39 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.71 (1H, br s)

製造例 6 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 5 の化合物 2.21 g (10.8 ミリモル) をジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 900mg (13.0 ミリモル) とピリジン 1.05ml (13.0 ミリモル) を加えた。60℃で 40 分間加熱攪拌後、反応液に氷冷下で 1,1-カルボニルジイミダゾール (53.9 ミリモル) を加えた。60℃でさらに 30 分間加熱攪拌後、反応液にトリエチルアミン 3.0ml (21.5 ミリモル) を加え、同温でさらに 1 時間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で氷水 50ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に tert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 1.95 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78 (3H, s), 7.22 (1H, d, J=8.0Hz), 8.14 (1H, d, J=8.0Hz), 8.41 (1H, s), 12.76 (1H, br s)

製造例 7 7-ブロモ-4-メチル-1H-インドール

2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼン 65.0 g (301 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に窒素雰囲気下 -60℃でビニルマグネシウムブロミド 1.0M テトラヒドロフラン溶液 1 l (1 モル) を攪拌下 1 時間で加えた。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 35.5 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=7.6Hz), 7.16 (1H, d, J=7.6Hz), 7.35 (1H, s), 11.24 (1H, br s)

製造例 8 4-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

製造例 7 の化合物 35.5 g (169 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (200ml) に窒素雰囲気下 -78℃でブチルリチウム 1.6M ヘキサン溶液 240ml (384 ミリモル) を攪拌下加えた。氷冷下で 40 分間攪拌後、反応液に -50℃で二酸化炭素を通じ、そのまま 15 分間攪拌した。反応混合液に同温で水を加え、溶媒を減圧留去し、生じた沈殿を濾取、水洗した。沈殿をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 25.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 2.51 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.99 (1H, br s), 12.79 (1H, br s)

製造例 9 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチル-1H-インドール

製造例 8 の化合物 7.0 g (40.0 ミリモル) をトルエン 80ml に懸濁し、窒素雰囲気下でトリエチルアミン 22ml (160 ミリモル) とジフェニルホスホリルアジド 11.2ml (52 ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に tert-ブタノール 8ml (84 ミリモル) を加え、100℃で 2.5 時間加熱攪拌後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、0.1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 7.87 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 1.48 (9H, s), 2.38 (3H, s), 6.37-6.44 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.31 (2H, m), 8.86 (1H, br s), 10.73 (1H, br s)

製造例 10 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ホルミル-4-メチル-1H-インドール

ジメチルホルムアミド 400ml (5.2 モル) に窒素雰囲気下 0℃でオキシ塩化リン 40ml (429 ミリモル) を加え、同温で 25 分間攪拌した。製造例 9 の化合物 74.0 g (300 ミリモル) を 0℃で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合液に氷冷下で 5 N水酸化ナトリウム水溶液 250ml を加えて pH 8 に調整し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 53.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 1.50 (9H, s), 2.71 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32-7.41 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.99 (1H, br s), 9.93 (1H, s), 11.88 (1H, br s)

製造例 11 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

製造例 10 の化合物 4.43 g (16.2 ミリモル) をジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.35 g (19.4 ミリモル) とピリジン 1.6ml

(19.8 ミリモル)を加えた。60℃で45分間加熱攪拌後、反応液に氷冷下で1,1-カルボニルジイミダゾール(80.8 ミリモル)を加えた。60℃でさらに30分間加熱攪拌後、反応液にトリエチルアミン4.5ml(32.3 ミリモル)を加え、同温でさらに30分間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物4.27gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 1.49 (9H, s), 2.60 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34-7.42 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, br s), 11.80 (1H, br s)

製造例 12 7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

製造例6の化合物12.6g(62.6 ミリモル)をテトラヒドロフラン100mlとメタノール100mlの混液に懸濁し、酸化白金430mg(1.87 ミリモル)の存在下常温3気圧で水素添加した。触媒を濾別、濃縮乾固した後、残渣にtert-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物10.7gを得た。製造例11の化合物50.5g(186 ミリモル)をジクロロメタン400mlに溶解し、窒素雰囲気下0℃でトリフルオロ酢酸210ml(2.76 モル)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に-20℃で5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH7に調整し、溶媒を留去後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物24.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.47 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)

製造例 13 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド

3-シアノアニリン25.0g(212 ミリモル)を水200mlと濃塩酸250mlの混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム15.5g(223 ミリモル)の水溶液(80ml)を-10℃で滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液(二酸化硫黄を酢酸250mlに飽和させ、塩化第一銅2.1gを加えた液)に氷冷、攪拌下加えた。1時間後反応液を氷水500mlに注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減

圧留去し、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、表題化合物 16.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.55 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.0$, 1.2Hz), 7.86-7.92 (2H, m)

製造例 1 4 4-スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

4-アミノベンゼンスルホンアミド 25.0 g (145 ミリモル) を水 80ml と濃塩酸 50ml の混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 10.5 g (152 ミリモル) の水溶液 (20ml) を $-13^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ で 15 分間で滴下した。10 分後反応液を二酸化イオウ飽和混液 (二酸化硫黄を酢酸 150ml と濃塩酸 12.5ml の混液に飽和させ、塩化第一銅 3.7 g を加えた液) に -30°C で攪拌下加えた。1 時間後反応液に氷水を 500ml 加え、沈殿を濾取した。この沈殿をトルエン 450ml と酢酸エチル 150ml の混液に溶解し、不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にトルエン 100ml を加え、結晶を濾取し、表題化合物 20.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.65-7.69 (2H, m), 7.71-7.78 (4H, m)

製造例 1 5 5-ブロモ-3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドール

5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インドール 12.00g (49.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液(140ml)にジメチルホルムアミド 1.4ml と N-クロロコハク酸イミド 6.98g(52.3 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 14.84g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.79(1H,s), 8.15(1H,s), 8.23(1H,s), 12.32(1H,br s)

製造例 1 6 7-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例 1 5 の化合物 14.84 g (53.9 ミリモル) のメタノール溶液 (250ml) に濃塩酸 70ml とスズ末 31.97 g (269 ミリモル) を加え、室温で 80 分間攪拌した。氷冷下 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH10 に調整した後、生じた沈殿を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩

水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール 14.35 g を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 17ml を加えた。生じた沈殿を濾取、ヘキサンで洗浄し、表題化合物 13.23 g を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 5.11(3H, br s), 6.64(1H, s), 6.93(1H, s), 7.50(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.38(1H, br s)

製造例 17 ピルビン酸エチル 2-(4-メチル-2-ニトロフェニル)ヒドラゾン

4-メチル-2-ニトロアニリン 30.00g(0.197 モル)を水 110ml に懸濁し、濃塩酸 66ml を加えた。これに亜硝酸ナトリウム 16.33g(0.237 モル)の水溶液(35ml)を 10℃以下で滴下し、氷冷下 40 分間攪拌して、ジアゾニウム塩溶液を調製した。

2-メチルアセト酢酸エチル 28.43 g (0.197 モル) をエタノール 150ml と水 300ml の混液に溶解し、氷冷下水酸化カリウム 53.36 g (0.808 モル) の水溶液 (120ml) を加えた。続いて同温で先に調製したジアゾニウム塩溶液を滴下し、氷冷下 20 分間攪拌した。濃塩酸を加えて pH 1 に調整した後、生じた沈殿を濾取、水洗し、五酸化リン上で減圧乾燥し、表題化合物 46.42 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 1.40(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 2.36(3H, s), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 10.87(1H, br s)

製造例 18 5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

製造例 18 の化合物 15.92g(60.0 ミリモル)のキシレン溶液(320ml)にポリリン酸 65.33g を加え、一晚加熱還流した。水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 7.32g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 1.34(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.47(3H, s), 4.36(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.99(1H, s), 8.11(1H, s), 11.25(1H, br s)

製造例 19 5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 19 の化合物 7.86 g (31.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液

(80ml) に氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 150ml を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。氷冷下 2 N 塩酸を加えて pH 1 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸 7.13 g を得た。これを 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 160ml に溶解し、塩基性炭酸銅 716mg (3.24 ミリモル) を加え、185℃で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 4.50 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.46(3H, s), 6.62(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 7.92(1H, s), 11.77(1H, br s)

製造例 20 3-ブromo-5-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

製造例 20 の化合物 4.50 g (25.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (70ml) にジメチルホルムアミド 0.7ml と N-ブromoコハク酸イミド 4.78 g (26.9 ミリモル) を加え、室温で 70 分間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 6.53 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.50(3H, s), 7.67(1H, s), 7.73(1H, s), 8.02(1H, s), 12.10(1H, br s)

製造例 21 7-アミノ-3-ブromo-5-メチル-1H-インドール

製造例 20 の化合物 6.76 g (26.5 ミリモル) をメタノール 150ml と水 75ml の混液に懸濁し、塩化アンモニウム 11.34 g (212 ミリモル) と鉄粉 5.92 g (106 ミリモル) を加えた。80℃で 1 時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液に飽和重曹水を加えて pH 8 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3.30 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.24(3H, s), 5.08(2H, br s), 6.20(1H, s), 6.41(1H, s), 7.35(1H, s), 10.86(1H, br s)

製造例 2 2 6-アミノ-3-ピリジンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸 123.8g(1.06 モル)に氷冷下 2-アミノピリジン 10.00g(0.106 モル) を少量ずつ加えた。これに塩化チオニル 50.56g (0.425 モル) を加え、2.5 時間加熱還流し、さらに 150℃で 7 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固した。残渣をエチルエーテルに懸濁し、不溶物を濾去した。濾液を濃縮乾固し、残渣をエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 6.58g を得た。

製造例 2 3 4,7-ジブromo-1H-インドール

2,5-ジブromoニトロベンゼン 62.0 g (0.224 モル) から特開平 7-165708 の製造例 1 と同様にして表題化合物 27.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) : 6.52 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 11.75 (1H, br s)

製造例 2 4 7-アミノ-4-ブromo-1H-インドール塩酸塩

製造例 2 3 の化合物 27.2 g (98.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に窒素雰囲気下 -78 度で *n*-ブチルリチウム 1.6M ヘキサン溶液 186ml(116.3 ミリモル)を滴下し、ついで氷冷下で 1 時間攪拌した。 -78 度に再び冷却後、ジフェニルホスホリルアジド 28ml(0.13 ミリモル)を滴下し、 -78 度で 1 時間、ついで -40 度で 1 時間攪拌した。ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド 3.4M トルエン溶液 150g を -40 度で加えた後、室温で 1 時間攪拌した。水 120ml を加え、不溶物を濾取し、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をエチルエーテルに溶かし 4N-塩酸酢酸エチル溶液 50ml を加え生じた沈殿を濾取し、表題化合物 14.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) : 6.41-6.43 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 11.57 (1H, br s)

製造例 2 5 7-ブromo-4-クロロ-1H-インドール

製造例 2 3 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 6.60-6.61 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=2.7$ Hz), 11.74 (1H, br s)

製造例 26 7-アミノ-4-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例 24 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 6.54-6.55 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=2.7$ Hz), 11.82 (1H, br s)

製造例 27 5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド

5-ジブロモチオフェン 10.0 g (41.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) に窒素雰囲気下 -78 度で *n*-ブチルリチウム 1.6M ヘキサン溶液 27.0 ml (43.4 ミリモル) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。ついで同温にてジメチルホルムアミド 3.5 ml (45.5 ミリモル) を加え、20 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮乾固すると、表題化合物 6.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 7.49 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 9.81 (1H, s)

製造例 28 5-ブロモ-2-チオフェンカルボニトリル

製造例 28 の化合物 8.2 g (43.1 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (40 ml) にヒドロキシルアミン塩酸塩 3.3 g (51.7 ミリモル) とピリジン 4.1 g (51.7 ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。ついで、氷冷下 1,1'-カルボニルジイミダゾール 34.9 g (215.5 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 6.7 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm) : 7.45 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.0$ Hz)

製造例 29 5-ベンジルチオ-2-チオフェンカルボニトリル

水素化ナトリウム 585 mg (13.4 ミリモル、55%油性) をジメチル

スルホキサイド 10 ml に懸濁し、氷冷下ベンジルメルカプタン 1.4 g (11.2 ミリモル) を加え 10 分間攪拌した。ついで、製造例 14 の化合物 2.1 g (11.2 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1.51 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) : 4.26 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.27-7.30 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=4.0$ Hz)

製造例 30 4-ブromo-1H-インドールカルボン酸

製造例 8 と同様にして製造例 23 の化合物 51 g から表題化合物 34 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) : 6.51-6.52 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.4 (1H, brs), 13.2 (1H, br s)

製造例 31 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ブromo-1H-インドール

製造例 9 と同様にして製造例 30 の化合物 34 g から表題化合物 32 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) : 1.51 (9H, s), 6.38-6.39 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 9.11 (1H, brs), 11.2 (1H, br s)

製造例 32 7-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール

製造例 31 の化合物のテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド溶液中で N-クロロコハク酸イミドと処理し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 9.08 (1H, brs), 11.41 (1H, br s)

製造例 33 7-アミノ-4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール塩酸塩

製造例 32 の化合物 10.87 g (31.5 ミリモル) をメタノール (120 ml) に溶解し、濃塩酸 (20 ml) を加え 60 °C で 40 分間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、エタノールで 3 回共沸留去して得られた固体をエーテルで洗い、表題化合物 8.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) : 6.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz),

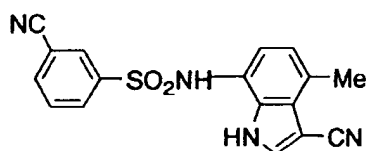
7.65(1H, d, J=2.8Hz), 11.74(1H, br s)

製造例 3 4 2-アミノ-5-ピリジンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸 21ml(0.316 モル) を氷水中冷却し、攪拌下 2-アミノピリジン 3g(0.032 モル) を少量ずつ加えた。さらにチオニルクロリド 9.2ml(0.126 モル) を加え、150℃にて70時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に於て酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物を 1.7g 得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 5.97(2H, broad), 8.83(2H, s)

合成例 1 N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド

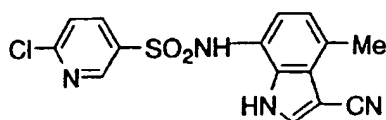


製造例 1 2 の化合物 2.00 g (11.7 ミリモル) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解し、ピリジン 4.0ml (49.5 ミリモル) と製造例 1 3 の化合物 2.60 g (12.9 ミリモル) を加えた。室温で 16 時間攪拌後、2 N 塩酸を加えて pH 1 - 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3.90 g を得た。(この化合物を化合物 A と呼ぶ。)

融点: 220-221℃ (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.55 (3H, s), 6.50 (1H, d, J=8.0Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, t, J=8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05-8.13 (2H, m), 8.16 (1H, s), 10.11 (1H, br s), 12.01 (1H, br s)

合成例 2 N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-6-クロロ-3-ピリジンスルホンアミド

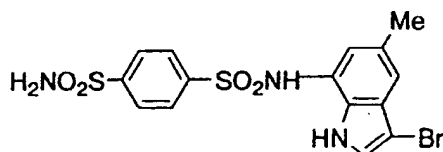


製造例 1 2 の化合物 700mg (4.09 ミリモル) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、ピリジン 1.3ml (16.1 ミリモル) と 6-クロロ-3-ピリジンスルホニルクロリド 950mg (4.48 ミリモル) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、1 N 塩酸を加えて pH 1 - 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.16 g を得た。

融点: 262-263℃ (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.57 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (1H, d, J=7.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.17 (1H, d, J=2.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.4Hz), 10.21 (1H, br s), 12.03 (1H, br s)

合成例 3 N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

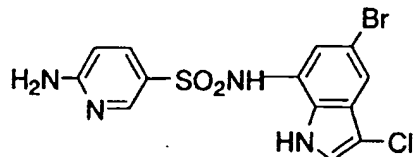


製造例 2 2 の化合物 200mg (0.89 ミリモル) をテトラヒドロフラン 6 ml に溶解し、ピリジン 0.3ml (3.71 ミリモル) と製造例 1 4 の化合物 300mg (1.17 ミリモル) を加えた。室温で 48 時間攪拌後、1 N 塩酸を加えて pH 1 - 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣にジエチルエーテルとヘキサンの混液を加えて結晶を濾取し、表題化合物 387mg を得た。

融点 : 196-197℃ (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2.24 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55 (2H, br s), 7.85-7.95 (4H, m), 10.13 (1H, br s), 11.01 (1H, br s)

合成例 4 N-(5-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジン
スルホンアミド



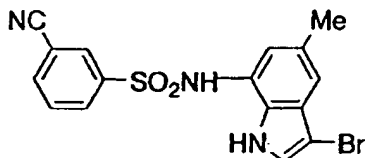
製造例 16 の化合物 1.00g (3.55 ミリモル) をテトラヒドロフラン 25ml に懸濁し、氷冷下ピリジン 0.86ml (10.6 ミリモル) と製造例 8 の化合物 718mg (3.73 ミリモル) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.27g を得た。

融点: 237℃ 付近から着色し始め、240-242℃ で分解 (エタノール-水から再結晶)

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.37(1H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, br s), 6.97(1H, s), 7.36(1H, s), 7.54-7.57(2H, m), 8.16(1H, d, J=2.8Hz), 9.94(1H, br s), 11.17(1H, br s)

塩酸塩 ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 6.59(1H, d, J=9.2Hz), 7.00(1H, s), 7.40(1H, s), 7.56(1H, d, J=2.4Hz), 7.70(1H, dd, J=9.2, 2.0Hz), 8.20(1H, d, J=2.0Hz), 10.20(1H, br s), 11.37(1H, br s)

合成例 5 N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスル
ホンアミド



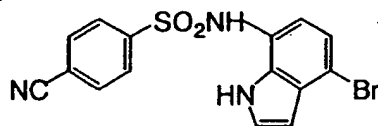
製造例 22 の化合物 260mg (1.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (6

ml) に氷冷下ピリジン 0.19ml (2.35 ミリモル) と 3-シアノベンゼンスルホンクロリド 280mg (1.39 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。0.2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 360mg を得た。

融点：148℃付近から徐々に分解し始め、163-164℃で急速に分解（エタノール/n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.25(3H, s), 6.54(1H, s), 7.01(1H, s), 7.42(1H, d, J=2.8Hz), 7.71(1H, t, J=7.6Hz), 7.93(1H, d, J=7.6Hz), 8.07-8.11(2H, m), 10.09(1H, br s), 11.04(1H, br s)

合成例 6 N-(4-ブロモ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

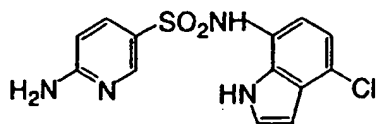


製造例 25 の化合物 700 mg(2.8 ミリモル)と 4-シアノベンゼンスルホンクロリド 685mg(3.4 ミリモル) を合成例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 686mg を得た。

融点：214-216℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.53 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.41 (1H, t, J= 2.8 Hz), 7.85 (2H, d, J= 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J= 8.0 Hz), 10.24 (1H, brs), 11.19 (1H, brs)

合成例 7 N-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド

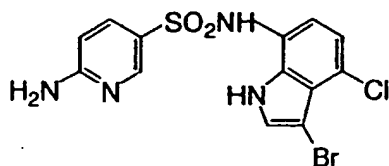


製造例 23 の化合物 1330mg(6.4 ミリモル)と製造例 1 2 の化合物 1000mg(4.9 ミリモル)を合成例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 961mg を得た。

融点：204-206℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.38 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.43 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.86 (2H, brs), 7.42 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.6, 9.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.70 (1H, brs), 11.07 (1H, brs)

合成例 8 N-(3-ブromo-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジン
スルホンアミドおよび塩酸塩



合成例 7 の化合物 650 mg (2.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) にジメチルホルムアミド 1 ml と N-ブromoコハク酸イミド 359 mg (2.0 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。0.2N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 662 mg 得た。

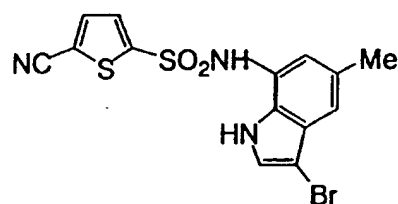
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.88 (2H, brs), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.68 (1H, brs), 11.44 (1H, brs)

得られた表題化合物 660 mg をアセトン 3 ml に溶かし、4N-塩酸酢酸エチル溶液 0.62 ml を加え生じた沈殿を濾取すると塩酸塩が 590 mg 得られた。

融点：267℃付近から徐々に分解

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.65 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.00 (1H, brs), 11.67 (1H, brs)

合成例 9 N-(3-ブロモ-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフェン
ンスルホンアミド

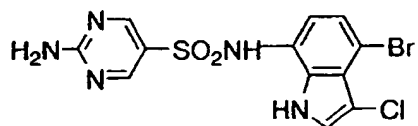


製造例 30 の化合物 1. 3 g (5.6 ミリモル) の濃塩酸溶液 (15 ml) に、氷冷下塩素ガスを導入した。30 分間攪拌した後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣を製造例 22 の化合物 1. 2 g (5.35 ミリモル) のピリジン溶液 (6 ml) に加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1227 mg 得た。

融点：166-169℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.30(3H, s), 6.65(1H, s), 7.07 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10.47 (1H, brs), 11.04 (1H, brs)

合成例 10 N-(4-ブロモ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-2-アミノ-5-ピリミ
ジンスルホンアミド

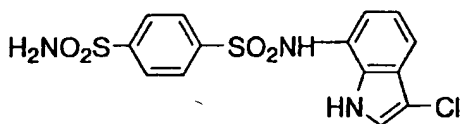


製造例 3 4 の化合物 712mg(2.52 ミリモル)のピリジン溶液 5ml に製造例 3 5 の化合物 513mg(2.65 ミリモル)を加え、1 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフラン 10:1 の混合液にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物を 950mg 得た。

融点：285-289℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.75(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.65(2H, s), 8.37(2H, s), 9.82(1H, s), 11.43(1H, s)

合成例 1 1 N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド



4-スルファモイルベンゼンスルホンクロリド 767mg (3.0 ミリモル) と 7-アミノ-1H-インドール 264mg (2.0 ミリモル) を反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-スルファノイルベンゼンスルホンアミド 445mg を得た。これをジクロロメタン中 N-クロロコハク酸イミドで塩素化し、表題化合物 349mg を得た。

融点：220 ℃付近から部分的に黒く着色し始め、240 ℃付近より徐々に分解 (エタノール- n -ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.75(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.58(2H, s), 7.90-7.98(4H, m), 10.23(1H, s), 11.07-11.17(1H, m)

製造例 1 a 7-ブロモ-1H-インドール

2-ブロモニトロベンゼン 5.05 g (25 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (250ml) に窒素雰囲気下-40℃でビニルマグネシウムブロミド 1.0Mテトラヒ

ドロフラン溶液 100ml (100 ミリモル) を加え、そのまま 40 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 500ml 中に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 2.89 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.56(1H, dd, J=2.9, 1.8Hz), 6.94(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz), 7.40(1H, t, J=2.9Hz), 7.56(1H, d, J=7.8Hz), 11.16-11.46(1H, br m)

製造例 2 a 7-アミノ-1H-インドール

製造例 1 a の化合物 2.70 g (13.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に窒素雰囲気下 -70℃ で n-ブチルリチウム 2.5M ヘキサン溶液 16.5ml (41.3 ミリモル) を滴下し、-70℃ で 15 分間、ついで -20~-10℃ で 30 分間攪拌した。-70℃ に再び冷却後、ジフェニルホスホリルアジド 3.9ml (18 ミリモル) を滴下し、-70℃ で 1 時間、ついで -40℃ で 1 時間攪拌した。ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド 3.4M トルエン溶液 22.3ml (75.8 ミリモル) を -40℃ で加えた後、-30~-20℃ で 30 分間、ついで室温で 30 分間攪拌した。pH 7.0 リン酸緩衝液を加え、不溶物を濾取し、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.29 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.01(2H, br s), 6.25-6.33(2H, m), 6.70(1H, dd, J=7.9, 7.3Hz), 6.78(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.23(1H, t, J=2.7Hz), 10.48-10.72(1H, br m)

製造例 1 a および 2 a と同様にして、2-ブロモニトロベンゼン誘導体から以下の原料化合物を合成した。

7-アミノ-4-メトキシ-1H-インドール

7-アミノ-4-ブロモ-1H-インドール

製造例 3 a 7-ブロモ-3-クロロ-4-メチル-1H-インドール

2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼンから製造例 1 a と同様にして合成し

た 7-ブロモ-4-メチル-1H-インドール 5.8 g (27.6 ミリモル) のアセトニトリル溶液 (250ml) に N-クロロコハク酸イミド 4.0 g (30.0 ミリモル) を加え室温で一晩攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 50ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 6.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.74(3H, s), 6.75-7.26(3H, m), 8.23(1H, br s)

製造例 4 a 7-アミノ-3-クロロ-4-メチル-1H-インドール

製造例 3 a の化合物 6.37 g (26.1 ミリモル) から製造例 2 a と同様にして表題化合物 2.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.70(3H, s), 6.39-7.14(3H, m), 8.15(1H, br s)

製造例 5 a 4-スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

4-アミノベンゼンスルホンアミド 6.4 g (37.2 ミリモル) を水 12.5ml と濃塩酸 6.3ml の混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 2.56 g (37.1 ミリモル) の飽和水溶液を 0℃以下で滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸 35ml に飽和させ、塩化第二銅・2 水和物 1.5 g を加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。10 分後反応液を氷水に注ぎ、沈澱を濾取、水洗した。沈澱をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 3.5 g を得た。

製造例 6 a 4-(スルファモイルメチル) ベンゼンスルホニルクロリド

4-ニトロフェニルメタンズルホンアミド 5.0 g (23.1 ミリモル) を 90% 酢酸に懸濁し、パラジウム-炭素存在下常温常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾固し、4-アミノフェニルメタンズルホンアミド 4.3 g を得た。これを水 40ml と濃塩酸 4.1ml の混液に加え、攪拌した。0℃以下で亜硝酸ナトリウム 1.63 g (23.6 ミリモル) の飽和水溶液を滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸 30ml に飽和させ、塩化第二銅・2 水和物 0.97 g を加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。室温で 40 分攪拌後反応液を氷水中に注ぎ、食塩を飽和させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 1.7 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.26 (2H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz)

製造例 5 a または 6 a と同様に以下化合物を合成した。

4- (N-メチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-エチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-メトキシスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- [(メタンスルホンアミド) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-メチルメタンスルホンアミド) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (1-ピロリジニルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (1-ピロリジニルカルボニル) ベンゼンスルホニルクロリド

3-シアノベンゼンスルホニルクロリド

4- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- [(N-メチルメタンスルホンアミド) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

製造例 7 a 3-シアノ-7-ニトロ-1H-インドール

3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール 10.15 g (53.4 ミリモル) をジメチルホルムアミド 150ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 3.93 g

(56.0 ミリモル) とピリジン 4.5ml (55.6 ミリモル) を加えた。70-80℃で2時間加熱攪拌後、二酸化セレン 6.3 g (56.8 ミリモル) と硫酸マグネシウム約 5 g を加えた。70-80℃でさらに 2.5 時間加熱後、不溶物を濾去し、濃縮した。水を加えて析出した結晶を濾取し、水、エチルエーテルで順次洗浄した。結晶をテトラヒドロフランとアセトンの混液に溶解し、不溶物を濾去した。濃縮後、酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物 8.61 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.48(1H, t, J=8.1Hz), 8.17(1H, d, J=8.1Hz), 8.27(1H, d, J=8.1Hz), 8.47(1H, s), 12.70-13.00(1H, br)

製造例 8 a 7-アミノ-3-シアノ-1H-インドール

製造例 7 a の化合物 2.80 g (15.0 ミリモル) をメタノール 100ml に懸濁し、パラジウム-炭素存在下常温常圧で水素添加した。触媒を濾別後、濃縮乾固し、

表題化合物 2.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.32, 5.34(2H, s+s), 6.47(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=7.9, 7.5\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.55-11.90(1H, br),

製造例 9 a 7-アミノ-3, 4-ジクロロ-1H-インドール

2-ブロモ-5-クロロニトロベンゼンから製造例 1 a と同様にして得られた 7-ブロモ-4-クロロ-1H-インドールを製造例 3 a と同様にしてまず塩素化し、ついで製造例 2 a と同様にしてブロモ基をアミノ基へ変換することにより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.26(2H, s), 6.29(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45-7.51(1H, m), 11.08-11.27(1H, m)

同様にして、7-アミノ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロ-1H-インドールを合成した。

製造例 10 a 7-アミノ-3-クロロ-1H-インドール

7-ニトロ-1H-インドール 1.076g (6.64 ミリモル) をアセトニトリル 30ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 920mg (6.89 ミリモル) を加えた。室温で 36 時間攪拌後、飽和重曹水を加え、沈殿を濾取、水洗し、3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドール 1.2g を得た。この粉末 863mg (4.39 ミリモル) をエタノール 10ml に懸濁し、塩化第一スズ・2水和物 4.95g (21.9 ミリモル) と濃塩酸 100 μl を加えた。30 分間加熱還流後、飽和重曹水を加え、不溶物を濾去した。酢酸エチルを加えて抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 490mg を得た。

表題化合物は 3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドールを白金-炭素触媒存在下常温常圧で水素添加しても得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.14(2H, s), 6.36(1H, dd, $J=7.5, 1.0\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=7.9, 0.73\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=7.9, 7.5\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.85(1H, br s)

製造例 11 a 4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸 2.4g (36.5 ミリモル) に、氷冷下 2-フェニルエタンスル

ホンアミド 1.3g (7.3 ミリモル) を 20 分かけて加え、室温でさらに 90 分攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 2.97-3.02(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 7.21(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

同様にして以下の原料化合物を合成した。

4- [2- (メチルスルホニル) エチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4- [2- (N-メチルメタンスルホンアミド) エチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4- [2- (メタンスルホンアミド) エチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-メチルアセトアミド) ベンゼンスルホニルクロリド

製造例 1 2 a 5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インドール

1-アセチル-5-ブロモ-7-ニトロインドリン 5.05 g (17.7 ミリモル) をエタノール 6 ml と 6 N塩酸 40ml の混液に加え、3 時間加熱還流した。炭酸ナトリウムを加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ブロモ-7-ニトロインドリン 4.13 g を得た。この化合物 301mg (1.24 ミリモル) をトルエン 10ml に加え、次に 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-1, 4-ベンゾキノ 580mg (2.55 ミリモル) を加えた。攪拌しながら 3.5 時間加熱還流後、不溶物を濾去し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 252mg を得た。

製造例 1 3 a 5-ブロモ-3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール

ジメチルホルムアミド 1.0 g (14 ミリモル) に窒素雰囲気下 0℃ でオキシ塩化リン 210mg (1.4 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。製造例 1 2 a の化合物 240mg (1.0 ミリモル) を 0℃ で加え、0℃ で 20 分間、ついで 100℃ で 30 分間攪拌した。反応混合液を氷冷後氷水に注ぎ、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え pH7-8 に保ちながら 30 分間攪拌した。生じた沈澱を濾取、水洗後、シ

リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 239mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 8.55(1H, s), 8.65(1H, d, J=1.8Hz), 10.05(1H, s), 12.89(1H, br s)

製造例 14 a 7-アミノ-5-ブロモ-3-シアノ-1H-インドール

製造例 13 a の化合物から製造例 7 a と同様にして得られた 5-ブロモ-3-シアノ-7-ニトロ-1H-インドール 214mg (0.8 ミリモル) をメタノール 10ml とテトラヒドロフラン 10ml の混液に溶解した。酸化白金の存在下、3.0kg/cm²で水素添加後、触媒を濾去、濃縮乾固し、表題化合物 189mg を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.68-5.71(2H, m), 6.60(1H, d, J=2.0Hz), 6.91(1H, d, J=2.0Hz), 8.16(1H, s)

製造例 15 a 3-アセチル-7-アミノ-1H-インドール

窒素雰囲気下、7-ニトロ-1H-インドール 1.2g (7.5 ミリモル) のジクロロメタン溶液(50ml)に 0℃でジメチルアルミニウムクロリド 1.0Mヘキサン溶液 11ml (11 ミリモル) を加えた。ついで、0℃で塩化アセチル 2.1ml (29.5 ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム水を加え、生じた沈澱を濾取した。この沈澱を熱エタノールで十分に洗浄し、洗液を濾液と合わせ、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アセチル-7-ニトロ-1H-インドールを得た。これをメタノール 100ml に溶解し、パラジウム-炭素存在下、常温常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾固し、表題化合物 790mg を得た。

合成例 1 a N-(1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

製造例 2 a の化合物 1.50g (11.3 ミリモル) をピリジン 40ml に溶解し、室温攪拌下 4-ニトロベンゼンスルホンクロリド 2.57g (11.6 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと 0.2N塩酸を加えた。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3.50g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.42(1H, dd, J=2.8, 2.0Hz), 6.66(1H, d, J=7.6Hz),

6.83(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, dd, J=3.2, 2.8Hz), 7.36(1H, d, J=8.0Hz),
7.94-8.02(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 10.23(1H, s), 10.74-10.87(1H, m)

合成例 2 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a の化合物 8.98 g (28.3 ミリモル) をジクロロメタン 280ml とジメチルホルムアミド 7 ml の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下攪拌しながら N-クロロコハク酸イミド 4.16 g (31.2 ミリモル) を加えた。室温で 1.5 時間攪拌後、水 50ml を加え液量が約 80ml になるまで濃縮した。酢酸エチルと 0.2N 塩酸を加えて有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 7.98 g を得た。

融点: 199.5-200.5℃(クロロホルムから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.72(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.33(1H, s), 11.07-11.22(1H, m)

合成例 3 a 4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 2 a の化合物 7.98 g (22.7 ミリモル) をメタノール 220ml に溶解し、攪拌しながら加熱還流した。これに 10 分間隔で濃塩酸 10ml と亜鉛末 7.40 g を 3 回加え、さらに 10 分間還流した。冷却後、大過剰の重曹を加えて中和し、不溶物を濾取した。濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、2 N 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 7.21 g を得た。

融点: 174.5-176 °C (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.97(2H, br s), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 9.56(1H, s), 10.86-10.98(1H, m)

合成例 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

合成例 3 a の化合物 68mg (0.211 ミリモル) をピリジン 1 ml に溶解し、メタンスルホニルクロリド 15 μ l (0.194 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 76mg を得た。

融点：213.5-214°C (分解) (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.08(3H, s), 6.83(1H, d, J=7.5Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 9.92(1H, br s), 10.38(1H, br s), 10.99(1H, br s)

合成例 5 a 4-ブロモメチル-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

4-ブロモメチルベンゼンスルホニルクロリドと製造例 2 a の化合物を等モルのピリジン存在下テトラヒドロフラン中室温で反応させ、合成例 1 a と同様に処理して表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.70(2H, s), 6.40(1H, dd, J=3.1, 1.1Hz), 6.71(1H, ddd, J=7.4, 3.2, 0.92Hz), 6.81(1H, ddd, J=8.1, 7.4, 0.92Hz), 7.29-7.32(2H, m), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 9.96(1H, br s), 10.75(1H, br s)

合成例 6 a N-(1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-7-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

融点：246°C 付近から徐々に分解し始め、267-269°C で急速に分解 (ジオキサンから再結晶)

合成例 7 a 3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして合成した 3-クロロ-N-(1H-インドール-7

ール) ベンゼンスルホンアミド 2.18 g (7.11 ミリモル) を実施例 2 a と同様にして塩素化し、表題化合物 1.86 g を得た。

融点: 180-181°C (ジクロロメタン/ジイソプロピルエーテルから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.73(1H, d, J=7.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.51(1H, m), 7.51-7.76(4H, m), 10.09(1H, s), 11.02-11.18(1H, m)

合成例 8 a 4-アミノ-N-(3, 4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして合成した N-(3, 4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル) -4-ニトロベンゼンスルホンアミド 2.43 g (6.29 ミリモル) から実施例 3 a と同様にして表題化合物 2.03 g を得た。

融点: 205-206.5°C (分解) (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.00(2H, s), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.58(1H, m), 9.57(1H, s), 11.20-11.38(1H, m)

合成例 9 a 4-[N-(1H-インドール-7-イル)スルファモイル]安息香酸

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.40(1H, dd, J=2.9, 1.9Hz), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 6.82(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.9, 2.7Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.81-7.88(2H, m), 7.99-8.07(2H, m), 10.07(1H, s), 10.73-10.83(1H, m), 13.30-13.58(1H, br)

合成例 10 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1a と同様にして合成した 4-シアノ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 100mg から実施例 2a と同様にして表題化合物 76mg を得た。

融点: 210-211°C (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.71(1H, dd, J=7.6, 0.8Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0,

7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, dd, J=2.4, 0.8Hz), 7.82-7.90(2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 10.25(1H, s), 11.04-11.15(1H, m)

合成例 1 1 a 3-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様に合成した 3-クロロ-N-(4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 100mg から実施例 2 a と同様に表題化合物 52mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.79(3H, s), 6.37(1H, d, J=8.4Hz), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.31(1H, m), 7.48-7.77(4H, m), 9.76(1H, s), 11.06-11.17(1H, m)

合成例 1 2 a 3-クロロ-N-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様に合成した N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド 220mg (0.47 ミリモル) を 40% フッ化水素水溶液-アセトニトリル (1 : 10) 混液 (2 ml) に加えた。室温で一晩攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 141mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.15(1H, dd, J=8.2, 1.5Hz), 6.26(1H, d, J=8.2Hz), 7.12(1H, s), 7.47-7.64(4H, m), 9.54(1H, s), 10.85(1H, s)

合成例 1 3 a N-(1H-インダゾール-7-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様に表題化合物を得た。

融点: 155-156℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.77(3H, s), 6.91-6.99(2H, m), 6.98-7.07(2H, m), 7.45-7.53(1H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.01-8.07(1H, m), 9.97(1H, s), 12.61-12.72(1H, m)

合成例 1 4 a 6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

－ 3－ピリジンスルホンアミド

6－クロロ－3－ピリジンスルホニルクロリドと製造例 2 a の化合物を実施例 1 a と同様に反応させて得られた 6－クロロ－N－（1 H－インドール－7－イル）－3－ピリジンスルホンアミドを実施例 2 a と同様にして塩素化し、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.73(1H, d, J=7.7Hz), 6.97(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.6Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 8.62(1H, d, J=2.6Hz), 10.18-10.34(1H, br), 11.06-11.17(1H, m)

合成例 1 5 a N－（3－クロロ－1 H－インドール－7－イル）－4－（メチルチオメチル）ベンゼンスルホンアミド

合成例 5 a の化合物 1.97 g（5.37 ミリモル）をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、室温で 15%ナトリウムメチルチオラート水溶液 10ml（39.4 ミリモル）と触媒量のメチルトリオクチルアンモニウムクロリドを加え一晩攪拌した。水 20ml を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N－（1 H－インドール－7－イル）－4－（メチルチオメチル）ベンゼンスルホンアミド 1.51 g を得た。これを実施例 2 a と同様にして塩素化し、表題化合物 839mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.87(3H, s), 3.70(2H, s), 6.77(1H, dd, J=7.6, 2.1Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.42(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.4Hz), 9.96(1H, br s), 11.01(1H, br s)

合成例 1 6 a 3－クロロ－N－（3－ホルミル－1 H－インドール－7－イル）ベンゼンスルホンアミド

ジメチルホルムアミド 14.5ml 中に窒素雰囲気下攪拌しながらオキシ塩化リン 1.3ml(13.9 ミリモル) を 10℃以下で滴下した。約 5℃で 30 分間攪拌後、実施例 1 と同様にして合成した 3－クロロ－N－（1 H－インドール－7－イル）ベンゼンスルホンアミド 2.50 g（8.15 ミリモル）を 3 回に分けて加えた。約 5℃でさらに 30 分間攪拌後、冷水 200ml を加えた。1 N水酸化ナトリウム水溶液

を加えて、反応混合物の pH を約 14 にし、ついで 1 N 塩酸で pH を約 2 にした。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.45 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.70(1H, dd, J=7.6, 0.8Hz),
7.06(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.51-7.75(4H, m), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 8.22-
8.28(1H, m), 9.93(1H, s), 10.17(1H, s), 11.86-11.98(1H, m)

合成例 17a 3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)
ベンゼンスルホンアミド

合成例 16a の化合物 1.20 g (3.58 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (18ml) に攪拌下 70~80℃ でヒドロキシルアミン塩酸塩 274mg (3.94 ミリモル) とピリジン 0.32ml (3.96 ミリモル) を加えた。そのまま 2.5 時間攪拌した後、二酸化セレン 437mg (3.94 ミリモル) と硫酸マグネシウム粉末約 100mg を加えた。さらに 2 時間同温で攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾取した。濾液を 0.1N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 678mg を得た。

融点: 204.5-205℃ (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 7.08(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz),
7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.76(4H, m), 8.17-8.25(1H, m), 10.21(1H, s),
11.92-12.09(1H, m)

合成例 18a 6-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)
-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.12(1H, t, J=7.9Hz),
7.50(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz),
8.23(1H, d, J=2.6Hz), 8.65(1H, d, J=2.6Hz), 10.34-10.48(1H, br), 11.98-
12.12(1H, m)

合成例 19a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スル
ファモイルベンゼンスルホンアミド

製造例 5a の化合物 767mg (3.0 ミリモル) と製造例 2a の化合物 264mg (2.0 ミリモル) を実施例 1a と同様に反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド 445mg を得た。これを実施例 2a と同様にして塩素化し、表題化合物 349mg を得た。

融点：220℃付近から部分的に黒く着色し始め、240℃付近より徐々に分解（エタノール/n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=7.6Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(2H, s), 7.90-7.98(4H, m), 10.23(1H, s), 11.07-11.17(1H, m)

合成例 20a 3-クロロ-N-(8-イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル)
ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

2,3-ジアミノピリジン 1.97g (18 ミリモル) をテトラヒドロフランと水の混液に溶解し、3-クロロベンゼンスルホンクロリド 1.90g (9.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液を加えた。室温で一晩攪拌後、濃縮し、水とジクロロメタンを加えた。有機層を分取し、器壁をこすり、析出した結晶を濾取し、N-(2-アミノ-3-ピリジニ)-3-クロロベンゼンスルホンアミド 1.41g を得た。この結晶 530mg

(1.87 ミリモル) をメタノールに溶解し、40%クロロアセトアルデヒド水溶液 367mg (1.87 ミリモル) を加えた。4時間加熱還流後、濃縮乾固し、残渣にメタノール少量を加え、結晶を濾取し、表題化合物 373mg を得た。

融点：210℃付近より徐々に分解（エタノールから再結晶）

合成例 21a N-(3, 4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
スルファモイルベンゼンスルホンアミド

製造例 5a の化合物 429mg (1.68 ミリモル) と製造例 9a の化合物 250mg (1.24 ミリモル) を実施例 1a と同様に反応させ、処理し、表題化合物 200mg を得た。融点：282℃付近より着色し始め、徐々に分解（エタノール/エチルエーテルから再結晶）

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 6.62(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53-7.62(3H, m), 7.87-7.99(4H, m), 10.17-10.33(1H, br), 11.44-11.56(1H, m)

合成例 2 2 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルチオ)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.48(3H, s), 6.82(1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=7.9, 0.92\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.96(1H, br s), 11.02(1H, br s)

合成例 2 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 22a の化合物 54.2mg(0.154 ミリモル)をメタノール 2ml と水 1.2ml の混液に溶解し、室温でモリブデン酸アンモニウム・4水和物 30mg と 30%過酸化水素水 0.6ml を加えた。一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 29.4mg を得た。

融点: 250℃付近より着色し始め、264-266℃で分解(エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.28(3H, s), 6.75(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.29(1H, br s), 11.12(1H, br s)

合成例 2 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルフィニル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 22a の化合物 19.9mg(0.056 ミリモル)をジクロロメタン 2ml に溶解し、氷冷下攪拌しながらm-クロロ過安息香酸 10mg(0.058 ミリモル)を加えた。1時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 14.4mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.76(3H, s), 6.78(1H, dd, $J=7.5, 1.1\text{Hz}$), 6.96(1H,

dt, $J_d=0.55\text{Hz}$, $J_t=7.8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=7.6$, 0.82Hz), 7.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.15(1H, br s), 11.06(1H, br s)

合成例 25a 3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1a および 2a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.41-7.65(2H, m), 7.65-7.77(2H, m), 7.74-7.86(2H, m), 8.40-8.62(1H, br m), 12.38-12.58(1H, br), 13.56-13.74(1H, br)

合成例 26a 4-アセトアミド-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 225°C 付近から徐々に分解 (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.03(3H, s), 2.56(3H, s), 6.54-6.60(2H, m), 7.33(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.63(1H, br s), 10.24(1H, br s), 10.92(1H, br s)

合成例 27a 4-アミノ-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 26a の化合物 3.75g(9.9 ミリモル)を 2N 水酸化ナトリウム水溶液 25ml に溶解し、 100°C で 2 時間攪拌した。室温にもどした後、酢酸を加えて pH6 にし、生じた沈澱を濾取、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.1g を得た。

融点: 230°C 付近から徐々に分解 (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.56(3H, s), 5.93(2H, br s), 6.46(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 9.34(1H, br s), 10.88(1H, br s)

合成例 28a 4-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1a と同様にして表題化合物を得た。

融点: $250.5\text{-}252^\circ\text{C}$ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.67(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.78-7.87(2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 8.16-8.23(1H, m), 10.28-10.43(1H, br), 11.92-12.09(1H, m)

合成例 29 a 4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 10a の化合物 1.0g (3.01 ミリモル) をエタノール 4.8ml に加えた液に攪拌しながら 30% 過酸化水素水 2.4ml と 6N 水酸化ナトリウム水溶液 360 μl を各々 3 回に分けて加えた (反応温度約 50 $^{\circ}\text{C}$)。50 $^{\circ}\text{C}$ でさらに 30 分間攪拌後、希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 600mg を得た。

融点 : 248 $^{\circ}\text{C}$ 付近から着色、分解し始め、252.5-253.5 $^{\circ}\text{C}$ で急速に分解 (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.76(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.59(1H, br s), 7.76-7.83(2H, m), 7.91-7.98(2H, m), 8.12(1H, br s), 10.10(1H, s), 11.01-11.12(1H, m)

合成例 30 a N-(4-ブロモ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.35-6.41(1H, m), 6.56(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=8.4, 0.8\text{Hz}$), 7.41-7.48(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.34(1H, s), 11.18-11.32(1H, m)

合成例 31 a N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

合成例 30 a の化合物 200mg (0.505 ミリモル) をN-メチルピロリドン 0.8ml に溶解し、シアン化第一銅 83mg (0.91 ミリモル) を加えた。180-190 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌後、氷水 40ml を加え不溶物を濾取、水洗した。不溶物を熱エタノールと熱クロロホルムで抽出し、濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラ

フィーで精製し、N-(4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 65mg を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 42mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=2.8Hz), 7.99-8.08(2H, m), 8.31-8.40(2H, m), 10.75-10.95(1H, br), 11.62-11.73(1H, m)

合成例 3 2 a 4-アミノ-N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 3 1 a の化合物から合成例 3 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 232℃付近から徐々に分解し始め、249.5-255℃で急速に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09(2H, s), 6.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.79(1H, m), 10.20(1H, s), 11.40-11.59(1H, m)

合成例 3 3 a 6-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 4 a の化合物 2.48 g (7.25 ミリモル) とヨウ化リチウム 679mg (5.07 ミリモル) をエタノール 25ml に加えた。液体アンモニア 10ml を加えて封管中 120℃で 26 時間加熱後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルガラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 982mg を得た。

融点: 206-207℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.37(1H, d, J=8.8Hz), 6.83-6.94(1H, m), 6.88(2H, br s), 6.99(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 9.70(1H, s), 10.92-11.03(1H, m)

合成例 3 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルフィニルメチル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 15 a の化合物を実施例 24 a と同様に酸化して表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.41(3H, s), 3.98(1H, d, J=12.6Hz), 4.18(1H, d, J=12.8Hz), 6.77(1H, d, J=7.5Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.73(2H, d, J=8.1Hz), 10.01(1H, br s), 11.03(1H, br s)

合成例 35 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド

製造例 11a の化合物 865mg(3.05 ミリモル)と製造例 2 a の化合物 376mg(2.84 ミリモル)を実施例 1 a と同様に反応させ、処理して得られた N-(1H-インドール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド 957mg 実施例 2 a と同様に塩素化して表題化合物 980mg を得た。

融点: 217-219℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.01-3.06(2H, m), 3.23-3.28(2H, m), 6.81(1H, dd, J=7.5, 0.37Hz), 6.88(2H, br s), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.24(1H, dd, J=7.8, 0.37Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.02(1H, br s)

合成例 36 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 180℃付近より着色し始め、201-203℃で分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.92(3H, s), 3.01-3.07(2H, m), 3.40-3.46(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.03(1H, br s)

合成例 37 a 6-アミノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 18 a の化合物を実施例 33 a と同様にしてアミノ化し、表題化合物

を得た。

融点：300℃以上（エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.39(1H, d, J=9.0Hz), 6.88(1H, d, J=7.7Hz), 6.89(2H, s), 7.11(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.41(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.55(1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 8.12(1H, d, J=2.6Hz), 8.19(1H, s), 9.72-9.90(1H, br), 11.78-11.92(1H, m)

合成例 38 a 4-アセトアミド-3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.14(3H, s), 6.77(1H, d, J=7.7Hz), 6.98(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.29(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.64(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.75(1H, d, J=2.2Hz), 8.04(1H, d, J=8.6Hz), 9.69(1H, br s), 10.04(1H, br s), 11.11(1H, br s)

合成例 39 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-8-キノリンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.69-7.74(2H, m), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.30(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz), 8.35(1H, dd, J=7.4, 1.4Hz), 8.54(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 9.15(1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 10.04(1H, br s), 12.14(1H, br s)

合成例 40 a 5-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.88(1H, ddd, J=7.7, 2.2, 0.73Hz), 7.16(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.20(1H, d, J=4.0Hz), 7.36(1H, d, J=4.2Hz), 7.51(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=3.1Hz), 10.42(1H, br s), 12.01(1H, br s)

合成例 41 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メトキシカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド

合成例 3 a の化合物 38mg (0.18 ミリモル) のピリジン溶液 (1ml) にクロロギ酸メチル 170mg (1.8 ミリモル) を加え一晩室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 20mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.65(3H, s), 6.80(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.93(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.7, 0.37\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.85(1H, br s), 10.07(1H, s), 10.97(1H, br s)

合成例 4 2 a 4-アセチル-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.60(3H, s), 6.74(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.81-7.88(2H, m), 8.03-8.10(2H, m), 8.21(1H, s), 10.18-10.50(1H, br), 11.92-12.07(1H, m)

合成例 4 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メトキシスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.65(3H, s), 6.73(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98(4H, s), 10.29(1H, br s), 10.76(1H, br s), 11.12(1H, br s)

合成例 4 4 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)- β -スチレンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.14-7.20(2H, m), 7.32(2H, s), 7.35-7.47(4H, m), 7.60-7.68(2H, m), 8.23(1H, s), 9.70-10.03(1H, br), 11.85-12.12(1H, br)

合成例 4 5 a 3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.61(3H, s), 6.69(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$),

7.04(1H, t, J=7.9Hz), 7.36(1H, dd, J=8.1, 7.9Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz),
7.73(1H, dd, J=8.1, 1.1Hz), 7.77(1H, dd, J=8.0, 0.82Hz), 8.25(1H, d, J=3.1Hz),
10.37(1H, s), 11.99(1H, br s)

合成例 46 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-イソ
プロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 14a の化合物 400mg (1.17 ミリモル) とイソプロピルアミン 0.80ml
(9.39 ミリモル) をジオキサン 5ml に加え封管中 100℃で 7.5 時間加熱した。
濃縮後、酢酸エチルに溶解し、希クエン酸水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。
硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー
で精製し、表題化合物 235mg を得た。

融点: 210℃ 付近から着色し始め、213-215℃で分解 (酢酸エチル/n-ヘキサン
から再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09(6H, d, J=6.6Hz), 3.90-4.08(1H, m), 6.39(1H,
d, J=9.0Hz), 6.90-7.05(2H, m), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.7Hz),
7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz), 9.65-
9.84(1H, br), 10.88-11.04(1H, m)

合成例 47 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-[[2-
(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 14a の化合物と N,N-ジメチルエチレンジアミンから合成例 46a と同様
にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.14(6H, s), 2.35(2H, t, J=6.6Hz), 3.24-3.44(2H,
m), 6.48(1H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz),
7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.27-7.39(1H, m), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.54(1H, dd,
J=9.0, 2.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.6Hz), 10.91-11.03(1H, m)

合成例 48 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-フラ
ンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.62(1H, ddd, J=3.7, 1.8, 0.37Hz), 6.78(1H, d,

J=7.5Hz), 7.04(1H, d, J=3.5Hz), 7.12(1H, t, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=8.1Hz),
7.99-8.00(1H, m), 8.23(1H, d, J=3.1Hz), 10.49(1H, br s), 12.04(1H, br s)

合成例 49 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

合成例 3 a の化合物とジメチルスルファモイルクロリドから合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66(6H, s), 6.81(1H, dd, J=7.7, 0.92Hz),
6.95(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, d, J=8.1Hz),
7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 10.98(1H, br s)

合成例 50 a N-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール 300mg (1.58 ミリモル) の 2-プロパノール懸濁液 (25ml) に水素化ホウ素ナトリウム 580mg (15.3 ミリモル) と 10%パラジウム-炭素 150mg を加え、6 時間還流した。反応系に水を加えた後、触媒を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をピリジン 5 ml に溶解した。これを 4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド 170mg (0.67 ミリモル) と実施例 1 a と同様に反応させ、処理し、表題化合物 149mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.18(3H, s), 3.24(3H, s), 6.69(1H, d, J=7.7Hz),
6.81(1H, t, J=7.7Hz), 7.06(1H, br s), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 8.04(2H, d, J=8.2Hz), 10.14(1H, br s), 10.40(1H, br s)

合成例 51 a 3-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.71(1H, d, J=7.2Hz), 7.09(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz),
7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.74(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.11-8.14(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.8Hz), 10.30(1H, br s), 12.05(1H, br s)

合成例 52 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N

ーメチルメタンスルホンアミド) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 199-201℃ (分解) (エタノールー n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.98(3H, s), 3.24(3H, s), 6.83(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.26(1H, dd, J=7.9, 0.55Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.72-7.76(2H, m), 10.04(1H, br s), 11.02(1H, br s)

合成例 5 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[(メ
タンスルホンアミド)メチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 180℃ 付近より着色し始め、189-191℃で分解 (エタノールー n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.81(3H, s), 4.19(2H, d, J=6.0Hz), 6.79(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.47-7.49(1H, m), 7.64(1H, t, J=6.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 10.00(1H, s), 11.03(1H, br s)

合成例 5 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(1
-ピロリジニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

4-(1-ピロリジニルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリドと製造例 1 0 a の化合物から合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.55-1.59(4H, m), 3.07-3.11(4H, m), 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, ddd, J=8.2, 7.4, 1.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 10.18(1H, br s), 11.03(1H, br s)

合成例 5 5 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-1-メチ
ル-4-イミダゾールスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.61(3H, s), 7.00(1H, dd, J=7.7, 0.92Hz), 7.07(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.75-7.76(2H, m), 8.19(1H,

d, J=3.1Hz), 10.03(1H, br s), 11.92(1H, br s)

合成例 56a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 14a の化合物と 2-アミノエタノールから合成例 46a と同様にし
て表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.24-3.40(2H, m), 3.42-3.52(2H, m), 4.66-
4.77(1H, m), 6.48(1H, d, J=9.3Hz), 6.92(1H, d, J=7.7Hz), 7.00(1H, t, J=7.7Hz),
7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.40-7.62(2H, m), 7.48(1H, d, J=2.2Hz), 8.22(1H, d,
J=2.6Hz), 9.63-9.90(1H, br), 10.90-11.07(1H, m)

合成例 57a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-メル
カプト-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 14a の化合物 340mg (0.99 ミリモル) とチオウレア 151mg (1.98
ミリモル) をエタノール 5 ml に加え、2 時間加熱還流した。濃縮後、残渣に水
1.6ml と炭酸ナトリウム 57mg を加え、室温で 10 分間攪拌した。水酸化ナトリ
ウム 85mg を加え、さらに 10 分間攪拌後、不溶物を濾去した。塩酸酸性にして
生じた沈澱を濾取し、水洗後、テトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、
表題化合物 121mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 7.03(1H, t, J=7.6Hz),
7.28(1H, d, J=9.2Hz), 7.31(1H, d, J=7.6Hz), 7.44(1H, dd, J=9.2, 2.4Hz),
7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 9.58-9.80(1H, br), 11.08-
11.19(1H, m)

合成例 58a 7-(4-クロロベンゼンスルホンアミド)-1H-インドー
ル-2-カルボン酸

合成例 1a と同様にし表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.65(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz),
7.00(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.65(2H, m), 7.68-7.77(2H, m), 9.62-
10.00(1H, br), 11.40-11.74(1H, br)

合成例 59a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-シクロプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 46a と同様にして表題化合物を得た。

融点：228℃付近から着色し始め、233.5-235℃で分解（酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.46(2H, m), 0.63-0.75(2H, m), 2.44-2.64(1H, m), 6.45-6.64(1H, m), 6.93(1H, d, J=7.7Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.57-7.73(2H, m), 8.25(1H, d, J=2.6Hz), 9.68-9.90(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

合成例 60a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-5-メチル-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1a と同様にして表題化合物を得た。

融点：288℃付近から徐々に分解（エタノール-n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.33(3H, s), 6.75(1H, d, J=7.7Hz), 7.09(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.48(1H, d, J=7.9Hz), 7.87-7.91(1H, m), 8.22(1H, d, J=3.1Hz), 8.58-8.67(2H, m), 10.28(1H, br s), 11.95-12.08(1H, m)

合成例 61a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1a および 2a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.39(3H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.68(1H, q, J=4.9Hz), 7.87-7.93(4H, m), 10.20(1H, br s), 11.08(1H, br s)

合成例 62a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メタンスルホンアミド)エチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1a および 2a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.73-2.81(5H, m), 3.13-3.19(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.7Hz), 7.09(1H, t, J=5.9Hz), 7.24(1H, d, J=8.1Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz),

9.97(1H, br s), 11.02(1H, br s)

合成例 6 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド

製造例 6 a の化合物 389mg (1.44 ミリモル) と製造例 2 a の化合物 159mg (1.2 ミリモル) を実施例 1 a と同様に反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド 233mg を得た。これを実施例 2 a と同様にして塩素化し、表題化合物 160mg を得た。

融点: 237-238.5℃ (分解) (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.33(2H, s), 6.84(1H, dd, J=7.7, 0.73Hz), 6.93(2H, s), 6.92-6.97(1H, m), 7.24(1H, dd, J=7.9, 0.37Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.75-7.79(2H, m), 10.08(1H, br s), 11.04(1H, br s)

合成例 6 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-チオカルバモイルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 0 a の化合物 400mg (1.21 ミリモル) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、トリエチルアミン 0.5ml を加えた。浴温 60-70℃で硫化水素を 45 分間通じた。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 355mg を得た。

融点: 223-225℃ (分解) (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.73-7.80(2H, m), 7.86-7.93(2H, m), 9.58-9.73(1H, br m), 10.02-10.18(1H, br m), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

合成例 6 5 a 5-ブロモ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 245.5-246.5℃ (分解) (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 7.07(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.80(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, d, J=2.2Hz), 8.29(1H, dd,

J=8.2, 2.2Hz), 8.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.42-10.67(1H, br), 11.93-12.08(1H, m)

合成例 6 6 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ナフトレンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.74(1H, dd, J=7.6, 2.8Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.39(1H, dd, J=8.0, 0.46Hz), 7.61-7.72(2H, m), 7.80(1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.1Hz), 8.08(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.34(1H, d, J=1.6Hz), 10.23(1H, br s), 12.01(1H, br s)

合成例 6 7 a N-(3-アセチル-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44(3H, s), 6.65(1H, d, J=7.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.53-7.63(2H, m), 7.69-7.73(2H, m), 8.01(1H, dd, J=8.1, 0.73Hz), 8.26(1H, d, J=2.9Hz), 10.10(1H, s), 11.75(1H, br s)

合成例 6 8 a 4-アミノ-N-(5-ブromo-3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと製造例 14a の化合物から実施例 1a と同様にして得られた N-(5-ブromo-3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを酸化白金存在下常温常圧で水素添加し、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.07(2H, br s), 6.52(2H, d, J=8.4Hz), 6.97-6.99(1H, m), 7.36(2H, dd, J=8.7, 1.6Hz), 7.51(1H, br s), 8.25(1H, s), 9.93(1H, d, J=5.5Hz), 11.97(1H, br s)

合成例 6 9 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 213-215℃ (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, dq, Jd=5.8Hz,

$J_q=7.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.78(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.90(4H, s), 10.18(1H, br s), 11.06(1H, br s)

合成例 70 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(エタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

合成例 4 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 214-215°C (分解) (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 1.14(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.90(1H, br s), 10.37(1H, br s), 10.96(1H, br s)

合成例 71 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-[(2-シアノエチル)アミノ]-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 46 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.72(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.46-3.55(2H, m), 6.53(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.78-7.87(1H, m), 8.25(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.70-9.95(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

合成例 72 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 9a の化合物 533mg(1.68 ミリモル)をジメチルホルムアミド 5ml とジメチルスルホキシド 2.5ml の混液に溶解し、メチルアミン塩酸塩 171mg(2.53 ミリモル)、トリエチルアミン 705 μl (5.06 ミリモル)を加えた。ジフェニルホスホリルアジド 436 μl (2.02 ミリモル)を加えて室温で一晩攪拌後濃縮した。酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド 465mg を得た。これを合成例 2a と同様に塩素化し、表題化合物 413mg を得た。

融点：252-253℃（分解）（エタノール/n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.76(3H, d, J=4.6Hz), 6.74(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.76-7.83(2H, m), 7.87-7.94(2H, m), 8.61(1H, q, J=4.6Hz), 10.10(1H, s), 11.03-11.13(1H, m)

合成例 7 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 3 4 a の化合物 510mg を 30% 過酸化水素水により実施例 2 3 a と同様に酸化して表題化合物 307mg を得た。

融点：225℃付近より着色し始め、235℃付近から徐々に分解（エタノール/n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.88(3H, s), 4.57(2H, s), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.73-7.78(2H, m), 10.05(1H, br s), 11.04(1H, br s)

合成例 7 4 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.57(6H, s), 6.71(1H, dd, J=7.4, 0.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 10.19(1H, br s), 11.04(1H, br s)

合成例 7 5 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.79(2H, dt, J_d=12.8Hz, J_t=6.4Hz), 1.85(2H, dt, J_d=13.6Hz, J_t=6.8Hz), 3.22(2H, t, J=6.4Hz), 3.44(2H, t, J=6.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.2Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.0Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 10.06(1H, br s), 11.01(1H, br s)

合成例 7 6 a 3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

合成例 7a の化合物 120mg(0.352 ミリモル)をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、水素化ナトリウム(60%)19.2mg(0.479 ミリモル)を加えた。室温で 30 分間攪拌後ヨウ化メチル 30 μ l (0.482 ミリモル) を加えた。2 時間後水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 87mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.26(3H,s), 6.51(1H,dd,J=7.6,0.64Hz), 7.00(1H,dd,J=7.9,7.7Hz), 7.47(1H,d,J=8.1Hz), 7.53(1H,d,J=2.7Hz), 7.54-7.59(2H,m), 7.65(1H,t,J=7.9Hz), 7.84(1H,ddd,J=8.1,2.1,1.1Hz), 11.62(1H,brs)

合成例 7 7 a N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 297°C 付近から徐々に分解 (エタノール/n-ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.34(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.1Hz), 6.93(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.1Hz), 7.57(1H, dd, J=2.7, 0.55Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 10.10(1H, br s), 11.44(1H, br s)

合成例 7 8 a N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.94(3H, s), 3.03-3.08(2H, m), 3.42-3.47(2H, m), 6.77(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz), 7.41(1H, d, J=8.1Hz), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=8.2Hz), 8.20(1H, s), 10.09(1H, br s), 11.92(1H, br s)

合成例 7 9 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルアセトアミド)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.84(3H, br s), 3.16(3H, s), 6.81(1H, d, J=7.7Hz),

6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.45-7.49(2H, m), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.70-7.75(2H, m), 10.02(1H, br s), 11.01(1H, br s)

合成例 80 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホンアミド

氷冷下酢酸 2ml に実施例 33 a の化合物 100mg (0.31 ミリモル) を溶かした液に、亜硝酸ナトリウム 32mg (0.46 ミリモル) の水溶液 1 ml を滴下して加えた。1 時間攪拌後、重曹水を加えて pH 約 8 にし、さらに 10 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 54mg を得た。

融点: 244-245°C (分解) (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.39(1H, d, J=9.5Hz), 6.88(1H, d, J=7.7Hz), 7.04(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.58(1H, dd, J=9.5, 3.1Hz), 7.64(1H, d, J=3.1Hz), 9.76-9.94(1H, br), 11.01-11.13(1H, m), 11.98-12.15(1H, br)

合成例 81 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(N-メチルメタンスルホンアミド)エチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.69(3H, s), 2.76(3H, s), 2.86(2H, t, J=7.5Hz), 3.26(2H, t, J=7.5Hz), 6.78(1H, dd, J=7.4, 0.55Hz), 6.94(1H, t, J=7.7Hz), 7.24(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.66(2H, d, J=8.2Hz), 9.94(1H, br s), 11.02(1H, br s)

合成例 82 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(トリフルオロメタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

合成例 3a の化合物 62mg(0.19 ミリモル)のピリジン溶液(5ml)に 0°C でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 128 μl(0.76 ミリモル)を加え、そのまま終夜攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、pH7 のリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 20mg を

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.79(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.16(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.84(1H, br s), 10.98(1H, br s)

合成例 8 3 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル]ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 a および 2 a と同様にして表題化合物を得た。

融点: 200.5-202°C (エタノールから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.63(3H, s), 2.94(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.00(1H, s), 11.00(1H, br s)

合成例 8 4 a 3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

2-ブロモ-3-ニトロピリジンから製造例 1a と同様にして合成した 7-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン 600mg(3.05 ミリモル)、銅粉 194mg および塩化第一銅 603mg を濃アンモニア水 84ml に加え、封管中 120°C で 15 時間加熱後、処理し、7-アミノ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン 170mg を得た。これを実施例 1a および 2a と同様に反応、処理し、表題化合物 57mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.93(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=6.6, 5.8\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 11.90-12.10(1H, m), 12.72(1H, br s)

合成例 8 5 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド

4-(3-ブロモプロピル)-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 213mg (0.5 ミリモル) にイミダゾール 170mg (2.5 ミリモル) とジメチルホルムアミド 6 ml を加えた。窒素雰囲気下 80°C で 3 時間加熱後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネ

シウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 160mg を得た。

融点：86-90℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95-2.04(2H,m), 2.55(2H,t,J=7.9Hz), 3.92(2H,t,J=7.1Hz), 6.81(1H,dd,J=7.7,0.9Hz), 6.88(1H,t,J=1.1Hz), 6.94(1H,dd,J=7.9,7.7Hz), 7.16(1H,t,J=1.2Hz), 7.23(1H,d,J=7.7Hz), 7.32(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(1H,d,J=2.7Hz), 7.60(1H,br s), 7.65(2H,d,J=8.4Hz), 9.91-10.01(1H,m), 10.98-11.02(1H,m)

合成例 8 6 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[N-(2-(2-ピリジニル)エチル)カルバモイル]ベンゼンスルホンアミド

4-(クロロスルホニル)安息香酸 2.82g (12.8 ミリモル) と 7-アミノ-3-クロロ-1H-インドール 1.42g (8.54 ミリモル) をピリジン中室温攪拌下に一晚反応させて 4-[N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)スルファモイル]安息香酸 2.33g を得た。これを 303mg (0.86 ミリモル) にジメチルホルムアミド 260 μl、ジフェニルホスホリルアジド 204 μl (0.95 ミリモル)、トリエチルアミン 132 μl (0.95 ミリモル)、2-(2-アミノエチル)ピリジン 113 μl (0.94 ミリモル) を順次加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 175mg を得た。

融点：220.5-222℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.95-2.99(2H,m), 3.56-3.62(2H,m), 6.75(1H,d,J=7.5Hz), 6.94(1H,dd,J=7.9,7.7Hz), 7.19-7.28(3H,m), 7.48(1H,d,J=2.8Hz), 7.69(1H,dt,Jd=1.8Hz,Jt=7.7Hz), 7.79(2H,d,J=8.6Hz), 7.88(2H,d,J=8.6Hz), 8.48-8.51(1H,m), 8.75(1H,t,J=5.2Hz), 10.09-10.12(1H,m), 11.06-11.09(1H,m)

合成例 8 7 a 4-アミジノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

塩化アンモニウム 162mg (3.0 ミリモル) にトリメチルアルミニウム 1.0Mヘキサン溶液 3.3ml (3.3 ミリモル) とトルエン 10ml を加えた。ガスの発生が止まってから液量が約 3ml になるまで減圧濃縮した。攪拌しながら製造例 4 a の化合物 97mg (0.30 ミリモル) を加え、80℃で4時間加熱した。冷却後、濃アンモニア水を加え、不溶物を濾去、濃縮した。酢酸エチルを加え不溶物を濾去、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 35mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.93(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 6.96(1H,dd,J=7.7,7.5Hz), 7.24(1H,dd,J=7.5,1.3Hz), 7.50(1H,d,J=2.7Hz), 7.90(2H,d,J=8.6Hz), 8.01(2H,d,J=8.6Hz), 9.16-9.62(2H,br), 10.40-10.75(1H,br), 11.50(1H,s)

合成例 8 8 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[N-[2-(1-イミダゾリル)エチル]スルファモイル]ベンゼンスルホンアミド

4-[N-(2-ブロモエチル)スルファモイル]-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 557mg (1.13 ミリモル) とイミダゾール 820mg (12.0 ミリモル) をジメチルホルムアミド 10ml に加え、80℃で2日間攪拌した。濃縮後残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 324mg を得た。

融点：200℃付近から徐々に着色し始め、218～221℃で分解（エタノール/n-ヘキサンから再結晶）

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.05(2H,ddd,J=6.2,6.0,5.9Hz), 3.96(2H, dd, J=6.0,5.9Hz), 6.69-6.72(1H, m), 6.84(1H, brs), 6.92(1H, dd, J=7.9,7.7Hz), 7.08(1H, brs), 7.26(1H, d, J=7.5Hz), 7.44(1H, d, J=2.7Hz), 7.55(1H, brs), 7.82-7.88(4H, m), 8.06(1H, t, J=5.9Hz), 10.18-10.36(1H, br), 11.09(1H, d, J=2.4Hz)

合成例 8 9 a 3-(5-ブロモニコチンアミド)-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

3-ニトロベンゼンスルホンクロリド 785mg (3.54 ミリモル) と製造例 3 a の化合物 506mg (3.22 ミリモル) を製造例 4 a と同様に反応させ、処理して N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル) - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド 950mg を得た。これを常法に従い、メタノール 30ml 中亜鉛末-濃塩酸で還元を行い 3-アミノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル) ベンゼンスルホンアミド 459mg を得た。このもの 109mg (0.35 ミリモル) をピリジン 2ml に溶解し、5-ブロモニコチノイルクロリド塩酸塩 179mg (0.70 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌後濃縮し、希クエン酸水溶液を加えた。生じた沈澱を濾取し、水、希重曹水、水、エーテルで順次洗浄した。沈澱をテトラヒドロフランに溶解、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、エーテルと n-ヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、表題化合物 108mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.81(1H,dd,J=7.7,0.7Hz), 7.07(1H,t,J=7.9Hz), 7.42(1H,dd,J=7.9,0.7Hz), 7.47-7.51(1H,m), 7.55(1H,t,J=7.9Hz), 7.93-7.97(1H,m), 8.21-8.23(1H,m), 8.31(1H,t,J=1.8Hz), 8.55(1H,dd,J=2.4,2.0Hz), 8.93(1H,d,J=2.4Hz), 9.06(1H,d,J=2.0Hz), 10.23-10.25(1H,m), 10.75(1H,br s), 11.94-11.96(1H,m)

合成例 90 a N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル) - 4-[N-(2-チアゾリル) スルファモイル] ベンゼンスルホンアミド

スルファチアゾール 5.2g (20.4 ミリモル) を水 14ml と濃塩酸 3.4ml の混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 2.1g (30.4 ミリモル) の飽和水溶液を 0℃以下で滴下後、酢酸 5ml を加えて 5℃で約 10 分間攪拌した。この反応液に二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸 18ml に飽和させ、塩化第二銅・2 水和物 830mg を加えた液) を 0℃で攪拌下滴下した。5 分後反応液を氷水に注ぎ、沈澱を濾取、水洗、乾燥し、4-クロロスルホン-N-(2-チアゾリル) ベンゼンスルホンアミド 2.9g を得た。このもの 570mg (1.68 ミリモル) と製造例 1a の化合物 200mg (1.2 ミリモル) を製造例 4a と同様に反応させ、処理し、表題化合物 456mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.68(1H,dd,J=7.5,0.73Hz), 6.87(1H,d,J=4.6Hz),

6.93(1H,dd,J=8.1,7.5Hz), 7.26-7.30(1H,m), 7.28(1H,d,J=4.6Hz),
7.46(1H,d,J=2.7Hz), 7.82-7.88(2H,m), 7.88-7.94(2H,m), 10.10-10.26(1H,br),
11.04-11.10(1H,m), 12.83-13.01(1H,br)

合成例 9 1 a 5-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(5-メチル-3-ピ
リジンスルホンアミド)-2-チオフェンスルホンアミド

5-クロロ-4-ニトロ-2-チオフェンスルホンクロリド 645mg (2.46
ミリモル) と製造例 1 a の化合物 410mg (2.46 ミリモル) を製造例 4 a と同様
に反応させ、処理して5-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-
イル)-4-ニトロ-2-チオフェンスルホンアミド 194mg を得た。これを
常法に従い、メタノール 10ml 中亜鉛末-濃塩酸で還元を行い4-アミノ-5-
クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-2-チオフェン
スルホンアミド 75mg を得た。このもの 72mg (0.20 ミリモル) をテトラヒド
ロフラン 2ml に溶解し、ピリジン 18 μ l と5-メチル-3-ピリジンスルホニ
ルクロリド 38mg (0.2 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌後、酢酸エチルと
1 N 塩酸を加え有機層を分取、水、重曹水、水で順次洗浄した。硫酸マグネシ
ウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
表題化合物 82mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.33(3H, s), 6.76(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, dd,
J=7.9,7.7Hz), 7.35(1H, s), 7.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.51(1H, d, J=2.7Hz),
7.80(1H, dd, J=2.0,1.5Hz), 8.60(1H, dd, J=2.0,0.4Hz), 8.71(1H, dd,
J=1.5,0.4Hz), 10.35-10.40(1H, m), 10.73-10.80(1H, br), 11.16-11.19(1H, m)

製造例 1 b 2-アミノ-5-ブロモキノリン

2-ブロモ-6-ニトロベンズアルデヒド(30.4g)、マグネシウムオキシド(75g)、ジ
メチルスルホキシド(11.3ml)を1分間よく攪拌した後、ジエチル(シアノメチル)
ホスホネート(25.8ml)を加えさらに2時間攪拌した。攪拌を止め、1
晩放置した後酢酸エチルを加え攪拌した後濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し3-(2-ブロモ-6-ニ
トロフェニル)-2-プロペンニトリル(E体:Z体=3:1) 32g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 5.63(d, $J=16.5\text{Hz}$, E 体 1H), 5.81(d, $J=10.8\text{Hz}$, Z 体 1H), 7.42-7.52(m, E 体 1H, Z 体 2H), 7.56(d, $J=16.5\text{Hz}$, E 体 1H), 7.90-8.16(m, E 体 2H, Z 体 2H).

次に、3-(2-ブロモ-6-ニトロフェニル)-2-プロペンニトリル (E 体 : Z 体 = 3 : 1) 32 g にエタノール (250 ml)、スズ (60 g)、蒸留水 (150 ml) を加え、攪拌下 90℃ に加熱し、濃塩酸 (256 ml) を滴下し、同温で 3 時間攪拌した。室温にもどした後、液層をデカンテーションして 0℃ に冷やして得られる固体を濾取し、アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出した。濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し表題化合物を 5.0g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.88 (2H, bs), 6.79(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$).

製造例 2 b 2-アミノ-5-クロロキノリン

製造例 1b と同様にして 2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 5.25(2H, bs), 6.80(1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.46(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57(1H, m), 8.30(1H, d, $J=9.7\text{Hz}$, 1.0Hz).

製造例 3 b 3-カルベトキシ-4-ヒドロキシ-8-ブロモキノリン

2-ブロモアニリン 50g(0.291 モル)とジエチルエトキシメチレンマロネイト 63g(0.291 モル)の混合物を 3 時間減圧下 100℃ で加熱した後、さらに 200℃ で 12 時間加熱する。反応終了後、反応混合物の固体を酢酸エチルで洗い、結晶を濾取して乾燥し、表題化合物を 50g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.26(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.21(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.15(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.43(1H, s), 11.56(1H, s).

製造例 4 b 3-カルベトキシ-8-ブロモキノリン

3-カルベトキシ-4-ヒドロキシ-8-ブロモキノリン 2.5g(8.4 ミリモル)とオキシ

塩化リン 10ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応終了後オキシ塩化リンを留去し、NH シリカゲルで精製しクロル体を 2.6g を得た。次に、クロル体 500mg (1.6 ミリモル) をジオキサン 20ml に溶解し、亜鉛末 1g と酢酸 3ml を加え、65℃ で 30 分間加熱した。反応液に酢酸エチルを加えセライト濾過し、濾液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残さに酢酸 1ml を加え 12 時間放置後、酢酸を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー付し、溶媒 (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/7) で溶出し表題化合物を 180mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.47(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.50(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.93(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.18(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.85(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 5 b 3-アミノ-8-プロモキノリン

3-カルベトキシ-8-プロモキノリン 500mg (1.8 ミリモル) をエタノール (10ml) /1N NaOH 水溶液 (10ml) に加え室温で 3 時間攪拌した。エタノールを留去し、1N HCl で中和して析出する固体を濾取し、水洗、乾燥してカルボン酸を 450mg 得た。次に、このカルボン酸 450mg (1.8 ミリモル) を tert-ブタノール 25ml に加え、さらに DPPA 0.58ml (2.7 ミリモル) とトリエチルアミン 0.37ml (2.7 ミリモル) を加え 12 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、溶媒 (酢酸エチル-n-ヘキサン=1-4) で溶出しアミド体を 352mg 得た。次に、アミド体 350mg (1.1 ミリモル) をメタノール 4ml - c.HCl 2ml の混液に加え室温で 1 時間攪拌した。反応液をアンモニア水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、表題化合物を 240mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 5.88(2H, s), 7.13(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.59-7.65(2H, m), 8.49(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

製造例 6 b 3-アミノ-8-ヨードキノリン

製造例 (3 b - 5 b) と同様にして 2-ヨードアニリンから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 5.85(2H, s), 7.07(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.90(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$,

7.6Hz), 8.45(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 7 b 3-アミノ-8-シアノキノリン

製造例 (3 b - 5 b) と同様にして 2-シアノアニリンから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.03(2H, br s), 7.22(1H, d, J=2.8Hz),
7.48(1H, dd, J=7.2Hz, 8.4Hz), 7.84(1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz),
7.94(1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz), 8.57(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 8 b 3-アミノ-8-(メチルスルホニル)キノリン

製造例 (3 b - 5 b) と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.00(2H, s), 7.26(1H, d, J=2.4Hz), 7.53(1H, t, J=7.2Hz),
7.91(1H, dd, J=1.6Hz, 7.2Hz), 7.96(1H, dd, J=1.2Hz, 8.4Hz),
8.58(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 9 b 3-アミノ-8-クロロキノリン

製造例 (3 b - 5 b) と同様にして、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.90(2H, s), 7.17(1H, d, J=2.8Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.46(1H, d, J=7.6Hz), 7.58(1H, d, J=7.6Hz), 8.52(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 10 b 3-アミノ-8-トリフルオロメチルキノリン

製造例 (3 b - 5 b) と同様にして、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.94(2H, s), 7.23(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, t, J=7.6Hz), 7.69(1H, d, J=7.6Hz), 7.91(1H, d, J=7.6Hz), 8.55(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 11 b エチル-8-クロロ-4-ビニルキノリン-3-カルボキシレート

製造例 4 b と同様にして得られたエチル-4, 8-ジクロロキノリン-3-カルボキシレート 2.0g (7.4 ミリモル) のトルエン溶液 (20ml) にトリブチルビニルチン (2.8ml) とテラキストリフェニルホスヒンパラジウム (171mg) を加え、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過、濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1.92g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36(3H, t, J=7.6Hz), 4.37(2H, d, J=7.6Hz),
5.52(1H, d, J=18.0Hz), 5.58(1H, d, J=16.4Hz), 7.40(1H, dd, J=16.4, 18.0Hz),
7.70(1H, t, J=8.0Hz), 8.11(1H, d, J=8.0Hz), 8.25(1H, d, J=8.0Hz), 9.24(1H, s).

製造例 1 2 b 3-アミノ-8-クロロ-4-ビニルキノリン

製造例 5 b と同様にして、エチル-4-ビニル-8-クロロキノリン-3-カルボキシレートから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.69(1H, dd, $J=1.6$, 18.0Hz), 5.81(2H, s), 5.84(1H, dd, $J=1.6$, 11.6Hz), 6.91(1H, dd, $J=11.6$, 18.0Hz), 7.38(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.52(1H, dd, $J=1.2$, 8.0Hz), 7.85(1H, dd, $J=1.2$, 8.0Hz), 8.60(1H, s).

製造例 1 3 b エチル-7-アミノ-2-クロロキノリン-4-カルボキシレート

メタフェニレンジアミン 25g(231 ミリモル)にオギザロ酢酸ジエチルエステル 43g(231 ミリモル)を加え、160 度で 1 時間攪拌した。放冷後、結晶をメタノールで洗浄した。この結晶 3.0g(13 ミリモル)のクロロホルム溶液(30ml)にオキシ塩化リン(3.6ml)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、氷水に注ぎ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、結晶を濾取した。結晶をテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物 4.85g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.31-1.42(3H, m), 4.34-4.46(2H, m), 6.92(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.12(1H, dd, $J=2.4$, 9.2Hz), 7.40(1H, s), 8.21(1H, d, $J=9.2$ Hz).

製造例 1 4 b 2-ベンジルチオ-4-メトキシピリダジン

水素化ナトリウム 843mg(21 ミリモル、55%油性)をジメチルスルホキサイド(30ml)に懸濁し、氷冷下ベンジルメルカプタン 2.0ml(16.7 ミリモル)を加え 10 分間攪拌した。その反応液に、4-メトキシ-2-クロロピリダジン 2.5g(17.6 ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 1.63g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98(3H, s), 4.48(2H, s), 7.12(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22-7.26(1H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.57(1H, d, $J=8.8$ Hz).

製造例 1 5 b 2-ベンジルチオ-4-カルボキシアミドピリジン

2-クロロイソニコチン酸 25g (159 ミリモル) にチオニルクロリド (120ml) を加え、加熱還流下で 3 時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮することで残さを得

た。この残さのテトラヒドロフラン溶液 (200ml) を氷冷下、飽和アンモニウム水溶液 (200ml) とテトラヒドロフラン溶液 (200ml) の混合溶液に注いだ。氷冷下で 15 分攪拌した後、減圧濃縮後し、結晶を濾取、水洗することで白色結晶 22.6g を得た。この白色結晶 5.13g (32 ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (70ml) にベンジルチオメルカプタン 4.2 ml (36 ミリモル) と炭酸カリウム 10g (77 ミリモル) を加え、加熱還流下で 3 時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、表題化合物 6.3g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm) : 4.46(2H, s), 7.22-7.33(3H, m), 7.41(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.73(1H, s), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 16 b 7-アミノ-2-クロロ-4-メチルキノリン

メタフェニレンジアミン 27g (251 ミリモル) にエチルアセトアセテート 32ml (251 ミリモル) を加え、200度で 1 時間攪拌した。放冷後、結晶をヘキサンで洗浄した。この結晶 9.5g (54 ミリモル) にオキシ塩化リン 15m を加え、2 時間加熱還流し、放冷後、氷水に注ぎ、飽和アンモニウム水溶液でアルカリ性にした。生成した結晶を濾取し、水洗した。結晶をメタノールで洗浄し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物 4.85g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm) : 3.18(3H, s), 5.95(2H, s), 6.82(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 7.01(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 17 b 3, 4-ジヒドロイソキノリン

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 26.67g (0.2 モル) の塩化メチレン溶液 (300ml) に氷冷下、N-ブロモスクシンイミド (39.2g) を 20 分間かけて加えた。40 分間攪拌し、反応液に 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (130ml) を加えた。有機層を水洗後、10% 塩酸水 (200ml) で抽出、水層を塩化メチレンで洗浄した。水層をアンモニア水でアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、抽出液を減圧濃縮した。得られた残さを蒸留 (約

16mmHg、120度)して表題化合物21.5gをオイル状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 2.66 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.62 (2H, td, $J=2$ Hz, 8 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 8.31 (1H, t, $J=2$ Hz).

製造例18b 7-ニトロイソキノリン

硝酸カリウム15gを濃硫酸(70ml)に加え、-15度にて3,4-ジヒドロイソキノリン18g(0.14モル)の濃硫酸(70ml)溶液の20分間かけて加えた。室温で1時間攪拌後、60度で40分間加熱した。反応液を氷水にあけ、アンモニア水にてアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残さにデカリン(100ml)、ニトロロベンゼン(100ml)、Pd-Black2gを加え、窒素気流下、200度で一晩加熱した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、2N塩酸水で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿物を濾取し、水洗すると表題化合物14.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.79 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 9.2 Hz), 8.75 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.48 (1H, s).

製造例19b 4-ブromo-7-ニトロイソキノリン

7-ニトロキノリン1.6g(9.19ミリモル)にHBr水1.2ml、臭素3mlを加え、180度にて、5時間30分加熱した。反応液を酢酸エチルで抽出、水酸化ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-ヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出)にて精製すると表題化合物500mgが得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.36 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz, 9.2 Hz), 8.93 (1H, s), 8.96 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 9.38 (1H, s).

製造例20b 7-アミノ-4-ブromoイソキノリン

7-ニトロ-4-ブromoイソキノリン66mg(0.26ミリモル)をエタノール1ml、テトラヒドロフラン2ml、水1mlに溶解させ、鉄粉70mg、塩化アンモニウム140mg

を加え、50度で3時間加熱した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後得られた残さをイソプロピルエーテルで結晶化すると表題化合物が33mg得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.98 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.89 (1H, s).

製造例 2 1 b 6-(4-トルエンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノイソキノリン(3.348g, Synthesis, 733 (1975))をピリジン(30ml)に溶解し、4-トルエンスルホニルクロリド(5.13g)を加え、室温で終夜撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。エタノールで再結晶し、淡黄色結晶として表題化合物(5.958g, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H, s), 7.32(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40(1H, dd, $J = 1.6, 9.2$ Hz), 7.55(1H, brs), 7.67(1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.36(1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.10(1H, s).

製造例 2 2 b 1-クロロ-6-(4-トルエンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-(4-トルエンスルホニルアミノ)イソキノリン(3.0g, 製造例 2 1 b)をクロロホルム(100ml)に溶解し、氷冷下 m-chloroperbenzoic acid(2.57g)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、濾取、乾燥し、淡黄色結晶を得た。これをクロロホルム(83ml)に懸濁させ、オキシ塩化リン(19ml)を加え、5時間加熱還流した。冷却後溶媒を減圧留去し、氷浴下飽和重曹水を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムで精製し、表題化合物の粗結晶(1.630g, 49.40%)を得た。エタノールで再結晶し、無色結晶として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29(3H, s), 7.34(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

製造例 2 3 b 6-アミノ-1-クロロイソキノリン

1-クロロ-6-(4-トルエンスルホニルアミノ)イソキノリン(3.323g, 製造例 2 2 b)を硫酸(30ml)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液を氷中にあけ、水酸化ナトリウム水溶液、次いで炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄褐色結晶として表題化合物(1.37g, 76.81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.23 (2H, brs), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

製造例 2 4 b 2-クロロ-1,6-ナフチリジン

1,6-ナフチリジン-2-オン(1.0 g, J. Org. Chem. 4744 (1990))をオキシ塩化リン(19ml)に溶解し、120℃で2時間加熱還流した。冷却後溶媒を減圧留去し、水、炭酸カリウムでアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、オレンジ色結晶として表題化合物(0.658 g, 58.45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 9.29 (1H, s).

製造例 2 5 b 2-アミノ-1,6-ナフチリジン

2-クロロ-1,6-ナフチリジン (0.628 g, 製造例 2 2 b), アンモニア水 (40 ml) を封管中 130 °C で 11 時間加熱した。冷却後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムで精製し、淡黄色結晶として表題化合物 (0.497 g, 89.73 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.80 (1H, s).

製造例 2 6 b N-(3-ニトロフェネチル)フタルイミド

3-ニトロフェネチルアルコール(15g)をテトラヒドロフラン(225ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(26g)、フタルイミド(13.9g)を加えた後氷冷し、ジエチルアゾジカルボキシレート(15.5ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後、析出した結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、無色結晶としてN-(3-ニトロフェネチル)フタルイミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.12 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (2H, m), 7.83 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (1H, s).

製造例 27b 3-ニトロフェネチルアミン

製造例 26b で得られた N-(3-ニトロフェネチル)フタルイミドをエタノール (150ml) に懸濁させ、ヒドラジン (5.7ml) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液はいったん完溶したが、再び結晶が析出した。これを濾去、冷エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物 (5.559g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.6, 8.4$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.6, 7.6$ Hz), 8.08 (2H, m).

製造例 28b N-アセチル-N-(3-ニトロフェネチル)アミン

3-ニトロフェネチルアミン (5.559g、製造例 25b) をピリジン (33ml) に溶解し、氷冷下、塩化アセチル (2.5ml) を滴下した。室温で 0.5 時間攪拌後再び氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物 (6.323g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.97 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.55 (2H, dt, $J = 6.0, 7.0$ Hz), 5.60 (1H, brs), 7.49 (1H, dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

製造例 29b N-アセチル-N-(3-アミノフェネチル)アミン

N-アセチル-N-(3-ニトロフェネチル)アミン (2.1g、製造例 28b) をエタノール (40ml) に溶解し、鉄粉 (2.25g)、酢酸アンモニウム (4.3g)、水 (20ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。固形物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を一部減圧留去した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物 (1.723g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.50 (2H, dt, $J = 6.0, 6.8$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz).

製造例 30b N-アセチル-N-(3-エトキシカルボニルアミノフェネチル)アミン

N-アセチル-N-(3-アミノフェネチル)アミン(1.7g、製造例 29b)をピリジン(5ml)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル(1.4ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後再び氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物(2.358g、97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.93(3H, s), 2.76(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, dt, $J=6.0, 7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.57 (1H, brs), 6.86 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29(1H, s).

製造例 3 1 b 6-エトキシカルボニルアミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン

N-アセチル-N-(3-エトキシカルボニルアミノフェネチル)アミン(1.0g、製造例 3 0 b)を用いて、Heterocycles 31 (2), 341 (1990)に記載の方法により環化反応を行った。反応終了後、反応液を氷中にあけ、炭酸カリウムによりアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、褐色油状物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.19(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 2.60(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.32(1H, s), 7.34(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

製造例 3 2 b 6-エトキシカルボニルアミノ-1-メチルイソキノリン

6-エトキシカルボニルアミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンに、p-シメン(100ml)、パラジウム炭素(0.9g)を加え、窒素雰囲気下 195℃で1時間加熱攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を一部減圧留去した。1N 塩酸で抽出後炭酸カリウムでアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、淡黄色結晶として表題化合物(0.629g、69%、2steps)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.30(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.89(3H, s), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.37(1H, s).

製造例 3 3 b 6-アミノ-1-メチルイソキノリン

6-エトキシカルボニルアミノ-1-メチルイソキノリン(0.629g、製造例 32b)をエタノール(20ml)に溶解し、8N 水酸化ナトリウム水溶液(6.8ml)を加え、1.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、淡黄色結晶として表題化合物(0.311g、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.81(3H, s), 4.24(2H, brs), 6.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.91(1H, ddd, $J=1.6, 2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16(1H, dd, $J=1.6, 5.6\text{Hz}$).

製造例 3 4 b N-t-ブトキシカルボニル-3-ニトロフェネチルアミン

3-ニトロフェネチルアミン(4.559g、製造例 27b)をテトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、トリエチルアミン(8.4ml)、ジ-t-ブチルジカーボネート(6.6g)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物(8.789g、不純物あり)を得た。次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.53(9H, s), 2.92(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.42 (2H, dt, $J=6.4, 6.8\text{Hz}$), 4.58 (1H, brs), 7.48 (1H, dd, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

製造例 3 5 b 3-(2-t ブトキシカルボニルアミノエチル)-アニリン

N-t-ブトキシカルボニル-3-ニトロフェネチルアミン(8.789g、不純物あり、製造例 34b)を用いて製造例 170b と同様にして、黄色油状物として表題化合物(5.521g、76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.36 (2H, brq), 4.54 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J = 7.2, 8.0 \text{ Hz}$).

製造例 3 6 b 3-(2-t ブトキシカルボニルアミノエチル)エトキシカルボニルアミノベンゼン

3-(2-t ブトキシカルボニルアミノエチル)アニリン(5.521g、製造例 35b)を用いて製造例 29b と同様にして、黄色油状物として表題化合物(0.320g)を得た。次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.77 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (2H, brq), 4.22 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.55 (1H, brs), 6.52 (1H, brs), 6.89 (1H, m), 7.24 (1H, m).

製造例 3 7 b 3-エトキシカルボニルアミノフェネチルアミン 塩酸塩

3-(2-t ブトキシカルボニルアミノエチル)-エトキシカルボニルアミノベンゼン(14.96g、製造例 36b)をエタノール(15 ml)に溶解し、氷冷下塩酸(15ml)を加え、室温で 20 分間攪拌した。塩酸(12ml)、エタノール(15ml)を追加し室温で 20 分間攪拌した後、さらに塩酸(20ml)、エタノール(30ml)を追加し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去(トルエン共沸)後、淡黄色結晶として表題化合物(11.99g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.82 (2H, m), 2.95 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.6, 8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, s), 8.05 (2H, brs), 9.61 (1H, s).

製造例 3 8 b 6-アミノエチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

製造例 3 9 b で得られた 3-エトキシカルボニルアミノフェネチルアミン 塩酸塩(4.7g)を用い、Chem. Pharm. Bull. 42 (8), 1676 (1994)の方法に従い、黄色油状物として表題化合物(4.226g、不純物あり)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.68 (1H, brs), 2.83 (3H, m), 3.73 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, brs).

製造例 3 9 b 6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン

6-アミノエチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(10g、製造例 38b)に p-シメン(100ml)、パラジウム炭素(0.9g)を加え、窒素雰囲気下 195℃で 1 時間加熱攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥した。溶媒を減圧留去し、淡黄色結晶とし

て表題化合物(6.51g、66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.36(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.74(1H, m), 4.29(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04(1H, brs), 8.46(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.13(1H, s).

製造例 40b 6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン-N-オキシド

6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン(250mg、製造例 39b)を用いて製造例 22b と同様にして、淡黄色結晶として表題化合物(293mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.25(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.04(1H, dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$), 8.79(1H, s), 8.46(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.13(1H, s).

製造例 41b 1-クロロ-6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン

6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン-N-オキシド(250mg)を用いて製造例 22b と同様にして、淡黄色結晶として表題化合物(173mg、60%、2steps)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.34(3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.29(2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.36(1H, brs), 7.50(1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 7.52(1H, dd, $J = 2.4, 9.2 \text{ Hz}$), 8.11(1H, m), 8.19(1H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.22(1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$).

製造例 42b 1-メトキシ-6-メトキシカルボニルアミノイソキノリン

1-クロロ-6-エトキシカルボニルアミノイソキノリン(2.27g、製造例 41b)をジメチルスルホキシド(45ml)に溶解し、28%ナトリウムメトキシド溶液(8.7ml)を加え、110℃で1.5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、褐色油状物として表題化合物(1.75g、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.74 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 2.0, 9.2 \text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.90 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 8.08 (1H, brs).

製造例 43b 6-アミノ-1-メトキシイソキノリン

1-メトキシ-6-メトキシカルボニルアミノイソキノリン(1.75 g、製造例 42b)、

また、溶媒としてメタノールを用い、製造例 4 1 b と同様にして、淡褐色結晶として表題化合物(1.04g、99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.07(3H, s), 4.07(2H, brs), 6.78(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 4 4 b N-プロピニル-(3-ニトロフェネチル)アミン

3-ニトロフェネチルアミン(3.0g、製造例 27b)、塩化プロピオン(2.5ml)を用いて製造例 28b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物(3.070g、77%、不純物あり)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.14 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.19 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.56 (2H, dt, $J = 6.4, 6.8 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0 \text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

製造例 4 5 b N-プロピニル-(3-アミノフェネチル)アミン

N-プロピニル-(3-ニトロフェネチル)アミン(3.070g、製造例 44b)を用いて製造例 29b と同様の方法により反応を行い、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、淡黄色油状物として表題化合物(0.857g、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.12 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.19 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, dt, $J=6.0, 6.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, brs), 6.52 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=7.6 \text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6 \text{ Hz}$).

製造例 4 6 b N-プロピニル-(3-エトキシカルボニルアミノフェネチル)アミン

N-プロピニル-(3-アミノフェネチル)アミン(0.857g、製造例 44b)を用いて製造例 30b と同様の方法により反応を行い、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、淡色油状物として表題化合物(0.747g、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.12 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.16 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, dt, $J = 6.0, 6.8 \text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.67 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, brs), 7.22 (1H, dd, $J = 6.8, 8.4 \text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, s).

製造例 4 7 b 6-エトキシカルボニルアミノ-1-エチルイソキノリン

N-プロピニル-(3-エトキシカルボニルアミノフェネチル)アミン (0.747 g, 製造例 4 6 b) を用いて製造例 3 1 b - 3 2 b と同様の方法により、褐色結晶として 6-エトキシカルボニルアミノ-1-エチル 1-3,4-ジヒドロイソキノリン, 次いで黄色油状物として表題化合物 (0.516 g, 75 %, 2 steps) を得た。

中間体、表題化合物のデータは以下の通り。

6-エトキシカルボニルアミノ-1-エチル 1-3,4-ジヒドロイソキノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.74 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1H, s).

6-エトキシカルボニルアミノ-1-エチルイソキノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.27 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.34 (1H, $J = 6.0$ Hz).

製造例 4 8 b 6-アミノ-1-エチルイソキノリン

6-エトキシカルボニルアミノ-1-エチルイソキノリン (0.516 g, 製造例 4 7 b) を用いて製造例 3 3 b と同様の方法により、淡黄色結晶として表題化合物 (0.320 g, 88 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (2H, brs), 6.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

製造例 4 9 b 1-メトキシ-4-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-エン

メトキシメチルホスホニウムクロライド (31.1 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に懸濁させ、氷冷下、ポタシウム *t*-ブトキシド (10.2 g) を加え、反応液が赤くなったところで 3-ニトロアセトフェノン (10 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解したものをピペットで少しずつ加えた。室温で 2.5 時間攪拌した後、氷冷下飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水

で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、黄色油状物として表題化合物(8.010 g)を得た。

製造例 5 0 b 2-(3-ニトロフェニル)プロパナール

1-メトキシ-4-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-エン(8.010g)に 2N 塩酸(150ml)を加えて 80℃で 4 時間加熱攪拌した後、塩酸(5ml)を加えて 2.5 時間加熱還流した。冷却後水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物(7.531g)を得た。

製造例 5 1 b 2-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オール

2-(3-ニトロフェニル)プロパナール(7.531g)をエタノール(100ml)に溶解し、氷冷水素化ホウ素ナトリウム(1.9g)を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、褐色油状物として表題化合物(6.275g、57.19% in 3steps)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.34(3H, d, J=6.8Hz), 1.51(1H, brs), 3.09(1H, tq, J=6.8,6.8Hz), 3.78(2H, d, J=6.8Hz), 7.50(1H, dd, J=7.6,8.4Hz), 7.60(1H, ddd, J=1.2,1.6,7.6Hz), 8.10(1H, ddd, J=1.2,2.4,8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.6,2.4Hz).

製造例 5 2 b 2-(3-ニトロフェニル)プロピルアミン

2-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オール(1.908g、製造例 5 1 b)を用いて製造例 2 6 b – 2 7 b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物を得た。

製造例 5 3 b 1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ニトロフェニル)プロパン

製造例 5 2 b で得られた 2-(3-ニトロフェニル)プロピルアミンを用いて製造例 3 5 b と同様に反応を行い、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、黄色油状物として表題化合物 (2.626 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.40 (9H, s), 3.10 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.38 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

製造例 5 4 b 2-(3-アミノフェニル)-1-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン

得られた 1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ニトロフェニル)プロパン (2.626g)を用いて製造例 29b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物を得た。

製造例 55b 1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)プロパン

得られた 2-(3-アミノフェニル)-1-t-ブトキシカルボニルアミノプロパンを用いて製造例 30b と同様に反応を行い、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、褐色油状物として表題化合物 (2.960 g, 77.56 % in 3 steps) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.25(3H, d, J=7.6 Hz), 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.41(9H, s), 2.90(1H, m), 3.18(1H, ddd, J=4.2, 7.6, 9.2Hz), 3.39(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.6Hz), 4.45(1H, brs), 6.87(1H, brs), 6.94(1H, m), 7.22(3H, m).

製造例 56b 6-エトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)プロパン(2.960g, 製造例 55b)を用いて製造例 38b – 39b と同様の方法により、黄色固体として表題化合物(2.967g, crude)を得た。

製造例 57b 6-エトキシカルボニルアミノ-4-メチルイソキノリン

得られた 6-エトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.967g, crude)を用いて製造例 40b と同様に反応を行い、淡黄色結晶として表題化合物(2.061g, crude)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.36(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.59(3H, s), 4.30(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49(1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.91(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12(1H, s), 8.32(1H, s), 9.00(1H, s).

製造例 58b 6-アミノ-4-メチルイソキノリン

得られた 6-エトキシカルボニルアミノ-4-メチルイソキノリン(2.061g, crude)を用いて製造例 30b と同様に反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として表題化合物(0.403g, 27.75% in 4steps)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.48(3H, s), 4.18(2H, brs), 6.95(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 8.86(1H, s).

製造例 5 9 b 2-(3-ニトロフェニル)ブタン-1-オール

3-ニトロプロピオフェノン(10g)を用いて製造例 5 2 b - 5 5 b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物(5.456g、50.08% in 3steps)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.63 (1H, m), 1.85 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.83 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 7.2, 8.0 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

製造例 6 0 b 2-(3-ニトロフェニル)ブチルアミン

2-(3-ニトロフェニル)ブタン-1-オール(5.456g、製造例 59b)を用いて製造例 26b-27b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物(5.247g)を得た。

製造例 6 1 b 1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ニトロフェニル)ブタン

次いで、得られた 2-(3-ニトロフェニル)ブチルアミン(5.247g)を用いて製造例 27b と同様に反応を行い、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、淡黄色油状物として表題化合物(7.679g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.83(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39(9H, s), 1.63(1H, m), 1.79(1H, m), 2.84(1H, m), 3.21(1H, m), 3.52(1H, m), 4.42(1H, brs), 7.49(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=6.8, 7.6\text{Hz}$), 8.04(1H, s), 8.10(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

製造例 6 2 b 2-(3-アミノフェニル)-1-t-ブトキシカルボニルアミノブタン

1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ニトロフェニル)ブタン(7.679g)を用いて製造例 29b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物(6.311g、85.40% in 4steps)を得た。

製造例 6 3 b 1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)ブタン

次いでこれを用いて製造例 30b と同様の方法により、橙色固体として表題化合物(8.230g、crude)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.81 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.68 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.14 (1H, ddd, $J = 4.8, 8.8$,

13.6 Hz), 3.52 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.38 (1H, brs), 6.63 (1H, brs), 6.87 (1H, m), 7.23 (3H, m).

製造例 6 4 b 6-エトキシカルボニルアミノ-4-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

1-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)ブタン(8.230 g, crude, 製造例 6 3 b) を用いて製造例 3 8 b – 3 9 b と同様の方法により、褐色油状物として表題化合物を得た。

製造例 6 5 b 6-エトキシカルボニルアミノ-4-エチルイソキノリン

得られた 6-エトキシカルボニルアミノ-4-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (3.0 g) を用いて製造例 4 0 b と同様に反応を行い、得られた粗結晶をエタノール・ジエチルエーテルで洗浄し乾燥することにより、橙色結晶として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.12 (1H, s).

製造例 6 6 b 6-アミノ-4-エチルイソキノリン

6-エトキシカルボニルアミノ-4-エチルイソキノリンを用いて製造例 3 0 b と同様に反応を行い、得られた残さを NH-シリカゲルカラムにより精製し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、橙色結晶として表題化合物 (0.637 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.92 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.17 (2H, brs), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.86 (1H, s).

製造例 6 7 b ジエチル メチル-(3-ニトロベンジル)マロネート

エタノール(45ml)にナトリウム(0.7g)を溶解し、ジエチルメチルマロネート(5.26ml)、3-ニトロベンジルクロライド(5g)を加え、2時間加熱還流した。これを氷冷し、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、淡黄色油状物と

して表題化合物(9.724g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.27 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.37 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.21 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

製造例 6 8 b エチル 1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオネート

得られたジエチル メチル-(3-ニトロベンジル)マロネート (9.724 g) をジメチルスルホキシド (30 ml) に溶解し、水 (0.54 ml)、塩化リチウム (2.54 g) を加え、190℃で3.5時間加熱攪拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、褐色油状物として表題化合物 (5.071 g, 73.35 % in 2 steps) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.79 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

製造例 6 9 b 1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸

エチル 1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオネート(5.071 g, 製造例 6 8 b) をエタノール (50 ml) に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (43 ml) を加え、2.5時間加熱還流した。放冷後ジエチルエーテル、水を加え、水層を分離、有機層を飽和重曹水で抽出した。水層を集め希塩酸を加えて酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、赤色油状物として表題化合物 (2.918 g, 65.27 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.24 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.83 (2H, s), 3.16 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

製造例 7 0 b N-Boc-1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン

1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸(2.918g、製造例 69b)をt-ブタノール(36ml)に溶解し、トリエチルアミン(4.09ml)、ジフェニルホスホリルアジドを加え、2.5時間加熱還流し、放冷後溶媒を減圧留去した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を

減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、黄色結晶として表題化合物(2.117g、54.14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.13(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.82(1H, m), 2.92(1H, m), 3.94(1H, brs), 7.47(1H, dd, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

製造例 7 1 b N-Boc-2-(3-アミノフェニル)-1-メチルエチルアミン

N-Boc-1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン(2.117g, 製造例 70b)を用いて製造例 29b と同様に反応を行い、抽出後得られた残さをシリカゲルカラムで精製し、黄色油状物として表題化合物(0.976g、51.63%)を得た。

製造例 7 2 b N-Boc-1-メチル-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)エチルアミン

N-Boc-2-(3-アミノフェニル)-1-メチルエチルアミン(0.976g)を用いて製造例 3 0 b と同様の方法により、黄色油状物として表題化合物(1.173 g, crude)を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.09 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.62 (1H, dd, $J = 6.8 \text{ Hz}, 13.2 \text{ Hz}$), 2.82 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.38 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J = 6.8, 8.0 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

製造例 7 3 b 2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩

N-Boc-1-メチル-2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)エチルアミン(1.173g, crude)をエタノール(5.0ml)に溶解し塩酸(5ml)を加え室温で 1.5 時間攪拌した後、さらに塩酸(2.5ml)を加え室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、黄色油状物として表題化合物(1.148g, crude)を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.03 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.55 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2 \text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.35 (1H, s),

8.00 (1H, brs), 9.60 (1H, s).

製造例 74 b 6-エトキシカルボニルアミノ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

2-(3-エトキシカルボニルアミノフェニル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩 (1.148g、製造例 73b)を用いて、Chem. Pharm. Bull. 42 (8), 1676 (1994)の方法により反応を行い、NH-シリカゲルカラムにより精製し、表題化合物(0.441g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.24 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 16.4 Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 16.4 Hz), 3.01 (1H, m), 4.03 (2H, brq), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (1H, s).

製造例 75 b 6-エトキシカルボニルアミノ-3-メチルイソキノリン

得られた 6-エトキシカルボニルアミノ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.441g)を用いて製造例 39b と同様の方法により、表題化合物(0.356g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.34(3H,t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67(3H,s), 4.28(2H,q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08(1H,brs), 7.39(1H,dd, $J=2.0,8.8\text{Hz}$), 7.40(1H,s), 7.85(1H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94(1H,brs), 9.05(1H,s).

製造例 76 b 6-アミノ-3-メチルイソキノリン

得られた 6-エトキシカルボニルアミノ-3-メチルイソキノリン(0.356 g)を用いて製造例 33 b と同様の方法により得られた粗結晶 (0.182 g)をジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物(93 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.63(3H, s), 4.14(2H, brs), 6.77(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.93(1H, dd, $J=2.0,8.8\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.72(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.9

合成例 1 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

3-アミノ-8-ブロモキノリン(300mg、製造例 5b)をピリジン(5ml)に溶解し、3-ピリジンスルホンイル クロリド(254mg)を加え室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネ

シウムで乾燥後、濃縮。得られた粗結晶を酢酸エチル、IPA で洗い表題化合物 (270mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 7.47(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52-7.60(1H, m), 7.99-8.03(2H, m), 8.10(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.18-8.22(1H, m), 8.71(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.78(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.8Hz), 8.98(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.23(1H, br s).

合成例 2 b N-(5-ブロモキノリン-2-イル)-5-メチル-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 bと同様にして2-アミノ-5-ブロモキノリン (製造例 1 b) と 5-メチル-3-ピリジンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 2.37(3H, s), 7.58-7.72(4H, m), 8.11(1H, br s), 8.37(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.86(1H, br s).

合成例 3 b 6-アミノ-N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 bと同様にして3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と 6-アミノ-3-ピリジンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 6.40(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93(2H, br s), 7.44(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.96-7.99(2H, m), 8.01(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.70(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.73(1H, br s).

合成例 4 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1 bと同様にして3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と 4-シアノベンゼンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 7.46(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.96-8.07(7H, m), 8.70(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.27(1H, br s).

合成例 5 b 6-クロロ-N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 bと同様にして3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と 6-クロロ-3-ピリジンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 7.47(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99-8.03(2H, m), 8.10(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.20(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.83(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.73(1H, br s).

合成例 6 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)

ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン（製造例 5 b）と 4-(N-エチルスルファモイル) ベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.82(3H, t, J=7.2Hz), 2.69-2.76(2H, m), 7.45(1H, t, J=8.4Hz), 7.75(1H, t, J=5.6Hz), 7.90-8.04(7H, m), 8.70(1H, d, J=2.8Hz), 11.18(1H, br s).

合成例 7 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-5-シアノ-2-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン（製造例 5 b）と 5-シアノ-3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.46(1H, t, J=8.0Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.01(1H, d, J=8.0Hz), 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 8.57(1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 8.79(1H, d, J=2.4Hz), 9.14(1H, d, J=2.0Hz), 11.49(1H, br s).

合成例 8 b N-(8-シアノキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-シアノキノリン（製造例 7 b）と 3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.59(1H, dd, J=4.8Hz, 8.0Hz), 7.70(1H, t, J=8.0Hz), 8.21-8.25(3H, m), 8.33(1H, d, J=8.0Hz), 8.77-8.79(2H, m), 9.01(1H, d, J=2.8Hz), 11.34(1H, br s).

合成例 9 b N-(8-シアノキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-シアノキノリン（製造例 7 b）と 4-シアノベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.71(1H, t, J=8.0Hz), 7.96-8.07(4H, m), 8.18(1H, d, J=2.8Hz), 8.24(1H, d, J=8.0Hz), 8.31(1H, d, J=8.0Hz), 8.78(1H, d, J=2.8Hz), 11.37(1H, br s).

合成例 10 b N-(5-ブロモキノリン-2-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 2-アミノ-5-ブロモキノリン（製造例 1 b）と 3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.57-7.61(3H, m), 7.70-7.72(2H, m), 8.28(1H,

br), 8.38(1H, d, J=9.6Hz), 8.75(1H, dd, J=1.2Hz, 4.8Hz), 9.07(1H, br).

合成例 1 1 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-5-インダンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と 5-インダンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.92-2.01(2H, m), 2.81-2.86(4H, m), 7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.60(1H, dd, J=1.6Hz, 8.0Hz), 7.70(1H, d, J=1.6Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 7.97(1H, d, J=8.0Hz), 8.03(1H, d, J=2.4Hz), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 10.93(1H, br s).

合成例 1 2 b N-(8-ヨードキノリン-3-イル)-N*-アセチル-5-インドリンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ヨードキノリン (製造例 6 b) と N-アセチル-6-インドリンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11(3H, s), 3.11(2H, t, J=8.4Hz), 4.06(2H, t, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.0Hz), 7.65-7.68(2H, m), 7.93-7.96(2H, m), 8.05(1H, d, J=9.2Hz), 8.22(1H, dd, J=1.2Hz, 7.6Hz), 8.64(1H, d, J=2.4Hz), 10.87(1H, br s).

合成例 1 3 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-キノリンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と 3-キノリンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.38(1H, t, J=8.0Hz), 7.70-7.74(1H, m), 7.90-8.00(3H, m), 8.07(1H, d, J=8.0Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz), 8.19(1H, dd, J=0.8Hz, 8.4Hz), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 9.00-9.01(1H, m), 9.19(1H, d, J=2.4Hz), 11.31(1H, br s).

合成例 1 4 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-N*-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 5 b) と N-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.86-2.01(2H, m), 2.77(2H, t, J=6.4Hz), 3.65-3.76(2H, m),

合成例 15b N-(8-ヨードキノリン-3-イル)-4-イソキノリンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして3-アミノ-8-ヨードキノリン(製造例 6b)と4-イソキノリンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.26(1H, t, J=8.0Hz), 7.82-7.86(1H, m), 7.93-7.95(1H, m), 7.98(1H, d, J=2.4Hz), 8.02-8.06(1H, m), 8.19(1H, dd, J=1.2Hz, 7.6Hz), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 8.59(1H, d, J=2.4Hz), 8.67(1H, d, J=8.4Hz), 9.12(1H, s), 9.52(1H, s), 11.57(1H, br s).

合成例 16b 4-シアノ-N-(8-ヨードキノリン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして3-アミノ-8-ヨードキノリン(製造例 6b)と4-シアノベンゼンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.31(1H, t, J=8.0Hz), 7.96-8.04(6H, m), 8.26(1H, dd, J=1.2Hz, 7.2Hz), 8.65(1H, d, J=2.8Hz), 11.24(1H, br s).

合成例 17b N-(8-ヨードキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして3-アミノ-8-ヨードキノリン(製造例 6b)と3-ピリジンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.31(1H, t, J=8.0Hz), 7.57-7.60(1H, m), 7.99(1H, d, J=1.2Hz, 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=2.8Hz), 8.18-8.21(1H, m), 8.26(1H, dd, 1.2Hz, 7.2Hz), 8.66(1H, d, J=2.8Hz), 8.77(1H, dd, J=1.6Hz, 4.8Hz), 8.98(1H, d, J=2.8Hz), 11.20(1H, br s).

合成例 18b N-(5-ブロモキノリン-2-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして2-アミノ-5-ブロモキノリン(製造例 1b)と4-シアノベンゼンスルホンニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.57-7.73(4H, m), 8.00-8.08(4H, m), 8.38(1H, d, J=8.8Hz).

合成例 19b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-6-エチル-3-ピリジンスルホンアミド

3-アミノ-8-ブロモキノリン(18mg, 製造例 5b)にピリジン(0.5ml)と6-エチル-3-ピリジンスルホンニル クロリド(30ml)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を0℃にて加えた。室温にて30分間攪拌した後、水を加え酢酸エ

チルにて抽出した。プレパラティブTLC（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し表題化合物（20mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.25(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.50\text{Hz}$), 7.34-7.98(5H, m), 8.19(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.83(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$).

合成例 20b 4-クロロ-N-(5-クロロキノリン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド

2-アミノ-5-クロロキノリン(119mg、製造例 2b)にピリジン(1ml)と 4-クロロベンゼンスルホニル クロリド(255mg)を室温にて加えた。室温にて3日間攪拌した後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮後得られた固体をメタノールにて洗浄し表題化合物(20mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 6.96(1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42-7.48(3H, m), 7.54(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=9.7\text{Hz}$).

合成例 21b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-6-エチル-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして3-アミノ-8-クロロキノリン（製造例 9b）と 6-エチル-3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.28(3H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.86 (2H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.1 Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

合成例 22b N-(5-クロロキノリン-2-イル)-6-エチル-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして2-アミノ-5-クロロキノリン（製造例 2b）と 6-エチル-3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32(3H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.89(2H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.6Hz), 8.30(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 9.10(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

合成例 23b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

合成例 1bと同様にして3-アミノ-8-クロロキノリン（製造例 9b）とベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.30-7.48(6H, m), 7.84(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

合成例 2 4 b 4-シアノ-N-(5-クロロキノリン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-ブロモキノリン (製造例 2 b) と 4-シアノベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 6.96(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$).

合成例 2 5 b N-(5-クロロキノリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 2-アミノ-5-クロロキノリン (製造例 2 b) と 4-トルエンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.41(3H, s), 6.98(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$).

合成例 2 6 b N-(5-クロロキノリン-2-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 2-アミノ-5-クロロキノリン (製造例 2 b) と 4-スルファモイルベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.42-7.49(3H, m), 7.58(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00-8.12(4H, m), 8.39(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$).

合成例 2 7 b N-(5-ブロモキノリン-2-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 2-アミノ-5-クロロキノリン (製造例 2 b) と 4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.14(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01-3.09(2H, m), 7.08(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.49(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.96(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$).

合成例 2 8 b 3-シアノ-N-(8-クロロキノリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-クロロキノリン (製造例 9 b) と 3-シアノベンゼンスルホンイル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.52(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.72-7.86(3H, m,), 8.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.16(1H, s,), 8.64(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

合成例 2 9 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-クロロキノリン (製造例 9 b) と 3-トルエンスルホンイル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.35(3H, s), 7.16-7.79 (7H, m), 8.09(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

合成例 3 0 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-3-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様にして 3-アミノ-8-クロロキノリン (製造例 9 b) と 3-スルファモイルベンゼンスルホンイル クロリドから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.46(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58-7.78(2H, m,), 8.00(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.47(1H, s), 8.59(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

合成例 3 1 b N-(8-メチルキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1b と同様に、7-アミノ-2-クロロ-4-メチルキノリン 1.02g (5.2 ミリモル、製造例 1 6 b) 及び 3-ピリジンスルホンイル クロリド 0.9g (5.2 ミリモル) を用いて、白色結晶 562mg を得た。この白色結晶 102mg (0.29 ミリモル) にメタノール (4ml) とテトラヒドロフラン (4ml) と 10%パラジウムカーボン (5mg) を加え、水素雰囲気下 6 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残さを酢酸エチルで洗浄し、表題化合物 65mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.82(3H, s), 7.64-7.66(2H, m), 7.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 8.30-8.35(2H, m), 8.82(1H, dd, $J=1.2, 4.8\text{Hz}$), 9.00(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.11(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

合成例 3 2 b N-(8-メチルキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1b と同様に、7-アミノ-2-クロロ-4-メチルキノリン 305mg(1.58 ミリモル、製造例 16b)及び 4-シアノベンゼンスルホニル クロリド 0.48g(2.4 ミリモル)を用いて、白色結晶 358mg を得た。この白色結晶 140mg(0.38 ミリモル)に酢酸 (6ml) と水 (2ml) と亜鉛 (122mg) を加え、60 度で 15 分撹拌した。反応液をセライト濾過した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 82mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 2.60(3H, s), 7.26(1H, dd, $J=1.2, 4.4\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.97-8.06(1H, m), 7.98(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 11.06(1H, s).

合成例 3 3 b N-(6-クロロ-8-シアノキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、エチル-7-アミノ-2-クロロキノリン-4-カルボキシレート 3.0g (13 ミリモル、製造例 1 3 b) 及び 3-ピリジンスルホニル クロリド 2.3g(13 ミリモル)を用いて、白色結晶 764mg を得た。この結晶 108mg (0.28 ミリモル) のエタノール溶液 (6ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) を加え、終夜撹拌した。この反応液に 1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さを得た。この残さのテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に氷冷下、オギザリルクロリド(0.04ml) とジメチルホルムアミド一滴を加え、室温で 30 分撹拌した。30 分後、飽和アンモニウム水溶液 (5ml) を加え、さらに 10 分撹拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さを得た。この残さのテトラヒドロフラン溶液 (6ml) に氷冷下ピリジン (0.06ml) と無水トリフルオロ酢酸 (0.05ml) を加え、室温下で 30 分撹拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 37mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 7.62-7.66(1H, m), 7.68-7.72(2H, m),

8.08(1H,d,J=8.8Hz), 8.23(1H,s), 8.26-8.29(1H,m), 8.81(1H,dd,J=1.6,4.8Hz), 9.04(1H,d,J=2.4Hz).

合成例 3 4 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼン
スルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 38mg (0.21 ミリモル、製造例 9 b) 及び 4-シアノベンゼンスルホニル クロリド 43mg (0.21 ミリモル) を用いて、表題化合物 58mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.55(1H, t, J=7.6Hz), 7.84(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, t, J=7.6Hz), 7.99(2H, d, J=8.8Hz), 8.04(2H, d, J=8.8Hz), 8.09(1H, d, J=2.8Hz), 8.73(1H, d, J=2.8Hz), 11.39(1H, s).

合成例 3 5 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-4-(N-エチルス
ルファモイル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 36mg (0.19 ミリモル、製造例 9 b) 及び 4-(N-エチルスルファモイル) ベンゼンスルホニル クロリド 52mg (0.19 ミリモル) を用いて、表題化合物 36mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84(3H, t, J=7.2Hz), 2.78-2.71(2H, m), 7.54(1H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, t, J=6.0Hz), 7.83(1H, t, J=7.6Hz), 7.92-7.95(1H, m), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 8.07(1H, d, J=2.4Hz), 8.73(1H, d, J=2.4Hz), 11.20(1H, s).

合成例 3 6 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 33mg (0.19 ミリモル、製造例 9 b) 及び 3-ピリジンスルホニル クロリド 33mg (0.19 ミリモル) を用いて、表題化合物 29mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.54(1H,t,J=7.6Hz), 7.60(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 7.81(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,d,J=7.6Hz), 8.09(1H,d,J=2.8Hz), 8.19-8.26(1H,m), 8.72(1H,d,J=2.8Hz), 8.77(1H,d,J=1.6,4.8Hz), 9.00(1H,d,J=2.8Hz), 11.46(1H,s).

合成例 3 7 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-5-エチルスルファ

モイルー 2-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 30mg (0.17 ミリモル、製造例 9 b) 及び 5-エチルスルファモイルー 2-クロロスルホニルピリジン 95mg (0.34 ミリモル) を用いて、表題化合物 10mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88(3H, t, J=7.6Hz), 2.79-2.86(2H, m), 7.55(1H, t, J=7.6Hz), 7.85(1H, t, J=7.6Hz), 7.94(1H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=6.4Hz), 8.16(1H, d, J=2.8Hz), 8.27(1H, d, J=8.0Hz), 8.41(1H, d, J=2.4, 8.0Hz), 8.84(1H, d, J=2.8Hz), 9.04(1H, d, J=2.4Hz), 11.47(1H, s).

合成例 3 8 b N-(8-トリフルオロメチルキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-トリフルオロメチルキノリン 35mg (0.17 ミリモル、製造例 10 b) 及び 4-シアノベンゼンスルホニル クロリド 37mg (0.18 ミリモル) を用いて、表題化合物 59mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.71(1H, t, J=7.6Hz), 8.03-8.09(5H, m), 8.19(1H, d, J=2.4Hz), 8.30(1H, d, J=7.6Hz), 8.78(1H, d, J=2.4Hz), 11.72(1H, s).

合成例 3 9 b N-(8-トリフルオロメチルキノリン-3-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1b と同様に、3-アミノ-8-トリフルオロメチルキノリン 35mg(0.17 ミリモル、製造例 10b)及び 4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニル クロリド 56mg(0.20 ミリモル)を用いて、表題化合物 60mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.83(3H, t, J=7.2Hz), 2.71-2.78(2H, m), 7.69(1H, t, J=8.0Hz), 7.76(1H, t, J=5.6Hz), 7.93(1H, d, J=8.8Hz), 8.04-8.07(3H, m), 8.13(1H, d, J=2.8Hz), 8.25(1H, d, J=8.0Hz), 8.75(1H, d, J=2.8Hz), 11.28(1H, s).

合成例 4 0 b N-(8-トリフルオロメチルキノリン-3-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-トリフルオロメチルキノリン 45mg (0.21 ミリモル、製造例 10 b) 及び 3-ピリジンスルホニル クロリド 45mg

(0.25 ミリモル) を用いて、表題化合物 71mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.59-7.63(1H, m), 7.70(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.23-8.24(1H, m), 8.30(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.79(1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 9.03(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.64(1H, s).

合成例 4 1 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフタレンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 33mg (0.19 ミリモル、製造例 9 b) 及び 6-クロロスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン 73mg (0.22 ミリモル) を用いて、表題化合物 46mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68(4H, br), 2.71(4H, br), 7.20(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.73(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.94(1H, s).

合成例 4 2 b N-(8-クロロキノリン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフランスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-クロロキノリン 30mg (0.17 ミリモル、製造例 9 b) 及び 5-クロロスルホニル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 44mg (0.20 ミリモル) を用いて、表題化合物 57mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.58(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.73(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.85(1H, s).

合成例 4 3 b N-(8-クロロ-4-ビニルキノリン-3-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-4-ビニル-8-クロロキノリン 30mg (0.15 ミリモル、製造例 1 2 b) 及び 4-シアノベンゼンスルホニル クロリド 36mg (0.18 ミリモル) を用いて、表題化合物 15mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.29(1H, d, J=17.6Hz), 5.59(1H, d, J=11.6Hz), 6.75(1H, dd, J=11.6, 17.6Hz), 7.59(1H, t, J=8.0Hz), 7.80(2H, dd, J=8.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.0Hz), 8.00-8.04(3H, m), 8.74(1H, s), 10.58(1H, s).

合成例 4 4 b N-(8-トリフルオロメチルキノリン-3-イル)-5-(N-アセチルインドリン) スルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-トリフルオロメチルキノリン 109mg (0.51 ミリモル、製造例 1 0 b) 及び 5-クロロスルホニル-N-アセチルインドリン 200mg (0.77 ミリモル) を用いて、表題化合物 186mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.13(3H, s), 3.14(2H, t, J=8.0Hz), 4.09(2H, t, J=8.8Hz), 7.67(1H, t, J=8.4Hz), 7.69-7.73(2H, m), 8.01(1H, d, J=7.2Hz), 8.07-8.09(2H, m), 8.24(1H, d, J=8.4Hz), 8.73(1H, d, J=2.8Hz), 10.98(1H, s).

合成例 4 5 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-2-メチルチオ-5-ピリジンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 100mg (0.56 ミリモル、製造例 5 b) 及び 2-クロロ-5-ピリジンスルホニル クロリド 142mg (0.67 ミリモル) を用いて、白色結晶を 197mg (0.556 ミリモル) を得た。この結晶 60 mg (0.17 ミリモル) にジメチルホルムアミド (1 ml) とピリジン (1 ml) とナトリウムチオメトキサイド 111 mg (1.6 ミリモル) を加え、室温で 3 時間攪拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さを得た。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 62mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33(3H, s), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, t, J=8.0Hz), 7.84(1H, d, J=6.8Hz), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.13(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 8.82(1H, d, J=2.0Hz), 11.16(1H, s).

合成例 4 6 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-(2-メチルスルホニルエチル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 30mg (0.13 ミリモ

ル、製造例 5 b) 及び 4 - (2 - メチルスルホニルエチル) ベンゼンスルホニル クロリド 57mg (0.20 ミリモル) を用いて、表題化合物 55mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.92(3H, s), 3.00-3.05(2H, m), 3.37-3.44(2H, m), 7.46(1H, t, J=7.6Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.80(2H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, d, J=7.6Hz), 7.99(1H, d, J=7.6Hz), 8.04(1H, d, J=2.4Hz), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 11.02(1H, s)

合成例 4 7 b N - (8 - ブロモキノリン - 3 - イル) - 4 - オキサ - 7 - ベンゾチオクロマンズルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3 - アミノ - 8 - ブロモキノリン 51mg (0.23 ミリモル、製造例 5 b) 及び 7 - クロロスルホニル - 4 - オキサ - ベンゾチオクロマン 86mg (0.34 ミリモル) を用いて、表題化合物 99mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.18(2H, t, J=8.4Hz), 4.39(2H, t, J=8.4Hz), 6.92(1H, d, J=8.8Hz), 7.42(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.46(1H, t, J=7.6Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.99(1H, d, J=7.6Hz), 8.02(1H, d, J=7.6Hz), 8.05(1H, br), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 10.92(1H, s).

合成例 4 8 b N - (8 - ブロモキノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - アセタミドエチル) ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3 - アミノ - 8 - ブロモキノリン 30mg (0.13 ミリモル、製造例 5 b) 及び N - (4 - クロロスルホニルフェネチルエチル) アセタミド 201mg (0.77 ミリモル) を用いて、表題化合物 56mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.71(2H, t, J=7.2Hz), 3.25-3.20(2H, m), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, t, J=8.0Hz), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, br), 7.97(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.0Hz), 8.04(1H, d, J=2.8Hz), 8.72(1H, d, J=2.8Hz), 10.99(1H, s).

合成例 4 9 b N - (8 - ブロモキノリン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - N - アセチル - 7 - イソキノリンズルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3 - アミノ - 8 - ブロモキノリン 145mg (0.65 ミリモル、製造例 5 b) 及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - (トリフルオロ

アセチル) イソキノリン-7-スルホニル クロリド 277mg (0.85 ミリモル) を用いて、白色結晶 180mg を得た。この結晶にエタノール (20ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。この反応液に 1 規定塩酸水溶液 (0.4ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さを得た。この残さにピリジン (0.5ml) と無水酢酸 (0.014ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 113mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19-1.28(2H, m), 2.05(3H, s), 2.97(1H, t, J=6.4Hz), 3.03(1H, t, J=6.4Hz), 3.75(1H, t, J=6.4Hz), 4.73(1H, s), 7.37(1H, t, J=8.8Hz), 7.53-7.58(1H, m), 7.75-7.87(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.0Hz), 8.19-8.27(2H, m), 8.76-8.78(1H, m).

合成例 50b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-1,1-ジオキシド-6-ベンゾチオクロマンズルホンアミド

合成例 1b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 71mg (0.32 ミリモル、製造例 5b) 及び 6-クロロスルホニルベンゾチオクロマン 119mg (0.48 ミリモル) を用いて、白色結晶を得た。氷冷下、この結晶にクロロホルム (10ml) とメタクロロ過安息香酸 (145mg) を加え、室温で一時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を 113mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.26-2.29(2H, m), 3.05(2H, t, J=6.0Hz), 3.53-3.56(2H, m), 7.48(1H, t, J=7.6Hz), 7.86-7.90(2H, m), 7.96-8.04(3H, m), 8.10(1H, d, J=2.4Hz), 8.75(1H, d, J=2.4Hz), 11.24(1H, s).

合成例 51b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-(3-メチルスルホニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド

合成例 1b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 33mg (0.14 ミリモル、製造例 5b) 及び 4-(3-メチルスルホニルプロピル)ベンゼンスルホ

ニル クロリド 66mg (0.22 ミリモル) を用いて、表題化合物 62mg を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.90-1.98(2H, m), 2.72(2H, t, J=8.0Hz), 2.93(3H, s), 3.06(2H, t, J=8.0Hz), 7.42(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=7.6Hz), 7.97(2H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, d, J=7.6Hz), 8.05(1H, d, J=2.4Hz), 8.72(1H, d, J=2.4Hz), 11.01(1H, s).

合成例 5 2 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-フルオロベンゼン
スルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 33mg (0.14 ミリモル、製造例 5 b) 及び 4-フルオロベンゼンスルホニル クロリド 39mg (0.20 ミリモル) を用いて、表題化合物 50mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.40(1H, t, J=8.8Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 7.89-7.93(2H, m), 9.78(1H, dd, J=0.9, 7.6Hz), 8.01(1H, dd, J=0.9, 7.6Hz), 8.06(1H, d, J=2.4Hz), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 11.06(1H, s).

合成例 5 3 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-メトキシ-2-
ピリダジンスルホンアミド

2-ベンジルチオ-5-メトキシピリダジン 0.86g(3.7 ミリモル、製造例 14b)の濃塩酸溶液(8ml)に、氷冷下 1 時間塩素ガスを吹き込み攪拌した後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さ 700mg(2.1 ミリモル)を得た。合成例 1b と同様に、この残さ 180mg(0.54 ミリモル)及び 3-アミノ-8-ブロモキノリン 60mg(0.27 ミリモル、製造例 5b) を用いて、表題化合物 93mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07(3H, s), 7.44(1H, d, J=9.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 7.96(1H, t, J=7.6Hz), 8.02(1H, t, J=7.6Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz), 8.17(1H, d, J=9.2Hz), 8.82(1H, d, J=2.4Hz), 11.54(1H, s).

合成例 5 4 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 30mg (0.13 ミリモル、製造例 5 b) 及びベンゼンスルホニル クロリド 35mg (0.20 ミリモル) を用いて、表題化合物 49mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.45(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53-7.63(3H, m), 7.84-7.86(2H, m), 7.96(1H, dd, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 11.02(1H, s).

合成例 5 5 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-4-カルボキシアミド-2-ピリジンスルホンアミド

2-ベンジルチオ-4-カルボキシアミドピリジン 1.1g (4.3 ミリモル、製造例 1 5 b) の濃塩酸溶液 (16 ml) に、氷冷下 1 時間塩素ガスを吹き込み攪拌した後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。

合成例 1b と同様に、この残さ 140mg (0.40 ミリモル) 及び 3-アミノ-8-ブロモキノリン 45mg (0.20 ミリモル) を用いて、表題化合物 37mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 7.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.94-7.96(2H, m), 8.00-8.02(2H, m), 8.12(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.44(1H, br), 8.49(1H, br), 8.83-8.85(2H, m), 11.35(1H, s)

合成例 5 6 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

合成例 1 b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 40mg (0.18 ミリモル、製造例 5 b) 及び 3-メトキシベンゼンスルホンニル クロリド 56mg (0.27 ミリモル) を用いて、表題化合物 70mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.76(3H, s), 7.17(1H, dd, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.99(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.72(2H, m), 11.35(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

合成例 5 7 b N-(8-ブロモキノリン-3-イル)-3-ハイドロキシベンゼンスルホンアミド

合成例 1b と同様に、3-アミノ-8-ブロモキノリン 45mg (0.20 ミリモル、製造例 5b) 及び 3-ヒドロキシベンゼンスルホンニル クロリド 117mg (0.61 ミリモル) を用いて、表題化合物 73mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 6.97(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18(1H, br), 7.25(1H, d,

J=8.0Hz), 7.34 (1H, t, J=8.0Hz), 7.47(1H, t, J=8.0Hz), 7.97(1H, d, J=8.0Hz), 8.01(1H, d, J=8.0Hz), 8.04(1H, d, J=2.4Hz), 8.73(1H, d, J=2.4Hz), 10.15(1H,s), 10.96(1H, s).

合成例 5 8 b N-(4-ブロモキノリン-7-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

7-アミノ-4-ブロモイソキノリン 20 mg (0.09ミリモル、製造例 20 b) をピリジン 1.5 ml に溶解させ、4-クロロベンゼンスルホニル クロライド 23 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、得られた残さをシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製すると表題化合物が 13 mg 得られた。

融点：229度から徐々に分解

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.59-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J=2 Hz, 9.2 Hz), 7.82-7.84 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.60 (1H, s).

合成例 5 9 b N-(4-ブロモイソキノリン-7-イル)-6-クロロ-3-ピリジンスルホンアミド

合成例 5 7 b と同様にして 7-アミノ-4-イソキノリン (製造例 20 b) と 6-クロロ-3-ピリジンスルホニル クロリドから表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.66(1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=2.4Hz), 8.02(1H, d, J=9.2Hz), 8.20(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 8.64(1H, s), 8.84(1H, d, J=2.4Hz), 9.26(1H, s).

合成例 6 0 b 2-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1,6-ナフチリジン

2-アミノ-1,6-ナフチリジン(200mg、製造例 25 b) をジクロロメタン(6.0ml) に溶解し、トリエチルアミン(0.20ml)、4-クロロベンゼンスルホニル クロリド (0.31g) を加え、40℃で 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムで精製し、淡黄色結晶として表題化合物(84 mg、21.44%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.66

(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.92 (1H, brs).

合成例 6 1 b 1-クロロ-6-(4-シアノベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-クロロイソキノリン(製造例 2 3 b)、4-シアノベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.52(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.68(1H, d, J=2.0Hz), 7.79(1H, d, J=5.6Hz), 8.03(4H, m), 8.18(1H, d, J=5.6Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 11.36(1H, s).

合成例 6 2 b 1-クロロ-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-クロロイソキノリン (製造例 2 3 b)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.33(1H, brs), 7.39(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=5.6Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.8Hz), 8.24(1H, d, J=5.6Hz), 8.25(1H, d, J=8.8Hz).

FAB-MS: 353.

合成例 6 3 b 1-クロロ-6-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-クロロイソキノリン(製造例 23b)、4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1bと同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.71(4H, m), 3.20(4H, t, J=7.0Hz), 7.46(1H, d, J=5.4Hz), 7.49(1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 7.61(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(2H, d, J=8.8Hz), 8.02(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d, J=9.2Hz), 8.20(1H, d, J=5.4Hz), 9.72(1H, s).

合成例 6 4 b 1-クロロ-6-(4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-クロロイソキノリン(製造例 23b)、4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1bと同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 0.81 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.73 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

合成例 6 5 b 1-メトキシ-6-(ピリジン-3-イルスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b), 3-ピリジンスルホニル クロリドを用いて合成例 1 b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 4.09 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.0, 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.07 (1H, ddd, $J = 1.6, 2.0, 8.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.74 (1H, dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

ESI-MS: 316.0.

合成例 6 6 b 6-(4-シアノベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 43b)、4-シアノベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.97(3H, s), 7.25(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.90(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

合成例 6 7 b 6-(4-カルバモイルベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-(4-シアノベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン(合成例 65b)を用いて、Synthesis, 949 (1989)に記載の方法により、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.96 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, brs), 7.88 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.06 (1H, brs), 10.95 (1H, s).

FAB-MS: 358.

合成例 6 8 b 6-(4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 43b)、4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 0.81(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.71(2H, m), 3.96(3H, s), 7.23(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.89(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.01(3H, m), 11.03(1H, brs).

ESI MS: 422.0.

合成例 69b 6-(2-アミノピリジン-5-イルスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 43b)、6-アミノ-3-ピリジンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 3.96(3H, s), 6.39(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.89(2H, s), 7.25(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 7.64(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 10.95(1H, s).

ESI MS: 331.0.

合成例 70b 1-メトキシ-6-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 43b)、4-トルエンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.28 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.32 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 10.79 (1H, s).

ESI MS : 329.0.

合成例 71b 6-(4-アセチルアミノベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 43b)、4-アセタミドベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ (ppm): 2.01(3H, s), 3.96(3H, s), 7.23(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 7.67(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

7.88(1H, d, J = 6.0 Hz), 8.00(1H, d, J = 9.2 Hz), 10.26(1H, s), 10.75(1H, s).

ESI MS: 372.1.

合成例 7 2 b 6-(4-メタンスルホニルアミノベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、4-ニトロベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により合成したものを、製造例 170 b と同様の方法によりニトロ基を還元し、これをピリジンに溶解し氷冷下塩化メタンスルホニルを加えそのまま 4 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエタノールで再結晶することにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.06 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.39 (1H, s), 10.80 (1H, s). ESI MS : 372.1.

合成例 7 3 b 6-(2-クロロピリジン-5-イルスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、6-クロロ-3-ピリジンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.13 (1H, s). ESI MS : 350.1.

合成例 7 4 b 1-メトキシ-6-(3-メチルベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、3-トルエンスルホニル クロリドを用いて合成例 1b と同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.31(3H, s), 3.96(3H, s), 7.22(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.39 (2H, m), 7.47(1H, d, J=2.0 Hz), 7.62(1H, m), 7.67 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.84 (1H, s).

合成例 7 5 b 6-ベンジルスルホニルアミノ-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、ベンジルスルホニル クロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 4.13 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 7.13 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

合成例 7 6 b 6-(3-シアノベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、3-シアノベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.98(3H, s), 7.28(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, m), 9.29 (1H, m), 11.05(1H, s).

合成例 7 7 b 1-メトキシ-6-(4-チアゾール-2-イルベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、4-ヨードベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により得られた化合物 (40 mg), 2-トリ-*n*-ブチルスタニルチアゾール (136 mg), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11 mg) をトルエン中窒素雰囲気下 1 時間加熱還流、溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムで精製し、得られた結晶をメタノールで再結晶することにより、表題化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 4.08 (3H, s), 6.94 (1H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

合成例 7 8 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-メトキシイソキノリン

6-アミノ-1-メトキシイソキノリン(製造例 4 3 b)、4-クロロベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 4.00 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.45 (1H, dd,

J = 2.0, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.06, (1H, J = 8.8 Hz), 10.97 (1H, s).

合成例 79 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-メチルイソキノリン

6-アミノ-1-メチルイソキノリン(製造例 33 b)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.76 (3H, s), 7.56 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.52 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz).

ESI-MS: 333.0.

合成例 80 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-エチルイソキノリン

6-アミノ-1-エチルイソキノリン(製造例 48 b)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.25 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.6 Hz).

ESI-MS: 347.0.

合成例 81 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4-エチルイソキノリン

6-アミノ-4-エチルイソキノリン(製造例 66 b)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.99 (1H, s).

合成例 82 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-4-メチルイソキノリン

6-アミノ-4-メチルイソキノリン(製造例 58 b)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H,

s), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.09 (1H, brs).

合成例 8 3 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-3-メチルイソキノリン

6-アミノ-3-メチルイソキノリン(製造例 7 6 b)、4-クロロベンゼンスルホニル クロリドを用いて合成例 1 bと同様の方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.53 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.03 (1H, s).

合成例 8 4 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-シアノイソキノリン

6-アミノイソキノリン(0.5 g, Synthesis, 733 (1975))、4-クロロベンゼンスルホニル クロリド(0.88 g)を用いて合成例 1bと同様の方法で得られた化合物をクロロホルム(150 ml)に溶解し、氷冷下 m-chloroperbenzoic acid (0.9 g)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、濾取、乾燥し 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン-N-オキシド(1.072 g)を得た。このうち 50 mg をアセトニトリル(1.5 ml)に溶解し、トリメチルシアニド(0.08 ml), トリエチルアミン(0.04 ml)を加えて 3.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムで精製し、黄色結晶として表題化合物(23 mg, 64 %)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 5.6 Hz).

ESI-MS: 344.1

合成例 8 5 b 1-カルバモイル-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-シアノイソキノリン(30mg、合成例 83b)より、Synthesis, 949 (1989)に記載の方法に従い、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、無色結晶として表題化合物(26mg, 82%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.25(1H, brs), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.43(1H, dd,

J=2.0, 9.2Hz), 7.62(1H, d, J=2.0Hz), 7.66(1H, d, J=6.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, brs), 8.37(1H, brs), 9.32(1H, d, J=9.2Hz), 9.76(1H, brs).

合成例 8 6 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-メチルアミノイソキノリン

1-クロロ-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン(50 mg、合成例 6 1 b)、40 % メチルアミンメタノール溶液(5.0 ml)を封管中 130℃で 18 時間加熱した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムで精製し、淡黄色固体として表題化合物 (28 mg, 52 %) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 3.14 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.0 Hz).

合成例 8 7 b 1-アミノ-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン

6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン-N-オキシド(合成例 83b 中間体、50mg)を用いて、薬誌 84, 35 (1964)記載の方法により得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡褐色結晶として表題化合物 (2mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.76 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.93 (2H, brs), 7.15 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 6.0 Hz).

ESI-MS: 334.1.

合成例 8 8 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-ジメチルアミノイソキノリン

1-クロロ-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン(合成例 6 1 b、60mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、50%ジメチルアミンメタノール溶液(0.04ml)を加え、80℃で 10 時間加熱攪拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後プレパラテブ TLC で精製し、イソプロピルエーテルで固化させることにより、

表題化合物(17mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.96 (6H, s), 7.12 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.91 (1H, brs).

合成例 8 9 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-ヒドロキシイソキノリン

6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン-N-オキシド(合成例 8 3 b 中間体, 50mg)を無水酢酸(0.75ml)に溶解し 80℃で 16 時間加熱攪拌したのち、2 時間加熱還流した。放冷後飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後し、これをエタノール(2.0ml)、水(0.5ml)に溶解し 0.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムで精製し、淡赤色固体として表題化合物(20mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.58 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.36 (1H, brs).

ESI-MS: 335.1.

合成例 9 0 b 6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-1-エトキシイソキノリン

1-クロロ-6-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)イソキノリン(合成例 6 1 b、57mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、エタノール(0.1ml)、60%水素化ナトリウム(14mg)を加え、80℃で 9 時間加熱攪拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後プレパラテブ TLC で精製し、イソプロピルエーテルで固化させることにより、表題化合物(21mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.94 (1H, brs).

合成例 9 1 b N-(5-ビニルキノリン-2-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

2-アミノ-5-ブロモキノリン(510mg、製造例1b)、ビニルトリブチルチン(0.94ml)、トルエン(4ml)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0価)(20mg)、2,6-ジターシャリーブチル-p-クレゾール(およそ0.1mg)の溶液を120℃にて4時間攪拌した。室温にもどした後、水を加え酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮後得られた固体をヘキサンにて洗浄しビニル体を含む固体282mgを得た。この固体をピリジン2mlに溶かし、3-ピリジンスルフォニルクロリド412mgを加え室温にて終夜攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮後得られた固体をメタノールにて洗浄し、表題化合物(235mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5.59(1H, dd, J=10.8Hz, 1.5 Hz), 5.82(1H, dd, J=16.9Hz, 1.5Hz), 6.95(1H, d, J=10.3 Hz), 7.20(1H, dd, J=10.8Hz, 16.9 Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.43(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.62(1H, t, J=8.5Hz), 8.24(1H, d, J=10.3Hz), 8.29(1H, m), 8.74(1H, m), 9.22(1H, m).

合成例92b N-(4-トリフルオロメチルクマリン-7-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

7-アミノ-4-トリフルオロメチルクマリン200mg(0.87ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン1mgのピリジン溶液(3ml)に4-クロロベンゼンスルホニルクロライド203mg(0.96ミリモル)を加えた。70度で50分間攪拌し、反応液に2N塩酸水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化すると表題化合物253mgを淡黄色固体として得た。

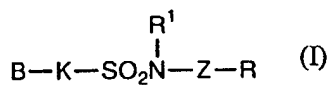
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.87(1H, s), 7.12(1H, d, J=2.4 Hz), 7.17(1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.60(1H, d, J=8.4 Hz), 7.67(2H, d, J=6.8 Hz), 7.87(2H, d, J=6.8 Hz), 11.29(1H, s).

請求の範囲

1. インテグリン発現阻害作用に基づく1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または4) 血管新生阻害剤。

2. インテグリンがインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αv 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、または $\alpha v \beta 5$ である請求項1記載のインテグリン発現阻害作用に基づく1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または4) 血管新生阻害剤。

3. 一般式(I)で表されるスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。



式中、

Bは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または6員ないし10員ヘテロアリール環を、

Kは単結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m-$ (式中、 R^{4b} および R^{5b} は同一または相異なって水素原子、C1-C4アルキル基を、 m は1または2の整数を意味する。)を、

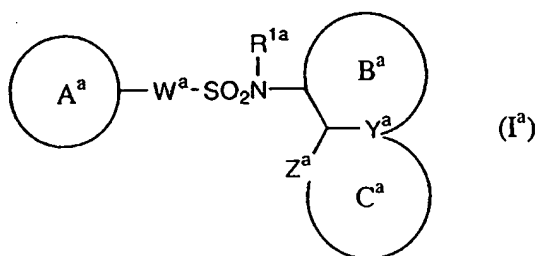
R^1 は水素原子またはC1-C6アルキル基を、

Zは単結合または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、

Rは置換基を有していてもよく、環の一部が飽和されていても良い、C6-C10 アリール環または6員ないし10員ヘテロアリール環を、それぞれ意味する。

4. Rがインドール、キノリン、またはイソキノリンである請求項3記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

5. 一般式(I^a)で表わされるスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。



式中、

A^a環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B^a環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C^a環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

R^{1a}は水素原子またはC1-C6アルキル基を、

W^aは単結合または-CH=CH-を、

Y^aは炭素原子または窒素原子を、

Z^aは-N(R^{2a})- (式中、R^{2a}は水素原子または低級アルキル基を意味する。)、または窒素原子を、それぞれ示す。

6. W^aが単結合である請求項5に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

7. W^aが単結合であり、Z^aが-NH-であり、かつY^aが炭素原子である請求項5に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

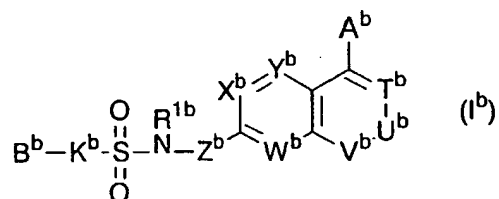
8. B^a環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである請求項5、6または7いずれか一項に記載の記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテ

グリン発現阻害剤。

9. C^a環が置換基を有していてもよいピロールである請求項5ないし8いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

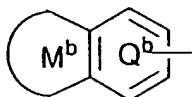
10. A^a環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンであり、B^a環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C^a環が置換基を有していてもよいピロールであり、W^aが単結合であり、Z^aが-NH-である請求項5記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

11. 一般式(I^b)で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。



式中、

A^bは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、-(CO)_k^bNR^{2b}R^{3b}（式中、R^{2b}およびR^{3b}は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、k^bは0または1を意味する。）、置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基、または下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、B^bは下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



（式中、環Q^bは1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環M

b は環 Q^b と二重結合を共有する C5-C12 不飽和の単環または複環を意味し、当該環は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 から 4 のヘテロ原子を有していてもよい。環 Q^b および環 M^b は窒素原子を共有する場合がある。また、環 Q^b および環 M^b は下記 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、 K^b は単結合、または $-(CR^{4b}R^{5b})_{m^b}$ (式中、 R^{4b} および R^{5b} は同一または相異なって水素原子、C1-C4 アルキル基を、 m^b は 1 または 2 の整数を意味する。)を、 T^b 、 W^b 、 X^b および Y^b は同一または相異なって $=C(D^b)$ [式中、 D^b は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_n^bNR^{6b}R^{7b}$ (式中、 R^{6b} および R^{7b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 n^b は 0 または 1 を意味する。)、または置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す]、または窒素原子を、 U^b および V^b は同一または相異なって $=C(D^b)$ (式中、 D^b は前記を意味する。)、窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子または $-CO-$ を、 Z^b は単結合または $-CO-NH-$ を、 R^{1b} は水素原子または C1-C4 アルキル基を、 $_{--}$ は単結合または二重結合を意味する。)

A 群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p^b$ (式中、 R^{8b} および R^{9b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 p^b は 0 または 1 を意味する。また、 R^{8b} および R^{9b} は結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。)、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよい C1-C8 アシル基、C1-C4 アルキル- $S(O)_{s^b}$ -C1-C4 アルキレン基 (式中、 s^b は 0、1 または 2 の整数を意味する。)、C1-C4 アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニ

ルスルホニルアミノ基、 $-(CO)_q{}^bNR^{10b}R^{11b}$ （式中、 R^{10b} および R^{11b} は同一または相異なって水素原子、またはハロゲン原子またはC1-C4アルキル基で置換されていてよいアミノ基で置換されていてよいC1-C4アルキル基を意味し、 q^b は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリール基を意味する。

1 2. U^b および V^b が $=C(D^b)-$ （式中、 D^b は前記を意味する。）、または窒素原子である請求項1 1記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

1 3. Z^b が単結合である請求項1 1または1 2に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

1 4. T^b 、 U^b 、 V^b 、 W^b 、 X^b および Y^b の少なくとも一つが窒素原子である請求項1 1ないし1 3いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

1 5. A^b がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r{}^bNR^{12b}R^{13b}$ （式中、 R^{12b} および R^{13b} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてよいC1-C4アルキル基を意味し、 r^b は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基である請求項1 1ないし1 4いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

1 6. T^b 、 U^b 、 V^b 、 W^b 、 X^b または Y^b のうち一つのみが窒素原子である請求項1 1ないし1 5いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

17. T^b 、 W^b または Y^b の一つのみが窒素原子である請求項11ないし16いずれか一項に記載のスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

18. インテグリンがインテグリン $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αv 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、または $\beta 5$ である請求項5ないし17いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

19. インテグリンがインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、または $\alpha v \beta 5$ である請求項5ないし17いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害剤。

20. 請求項5ないし17いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害作用に基づく1) 動脈硬化症、乾せん、癌、骨粗鬆症、網膜血管新生症、糖尿病性網膜症もしくは炎症性疾患の治療剤、2) 抗凝固剤、3) 癌転移抑制剤、または4) 血管新生阻害剤。

21. 請求項5ないし17いずれか一項に記載のスルホンアミド化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするインテグリン発現阻害作用に基づく1) 動脈硬化症、乾せん、もしくは骨粗鬆症の治療剤、または2) 抗凝固剤。

22. 請求項3、5及び11のいずれか一項に記載した化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、インテグリン発現阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

23. 請求項3、5及び11のいずれか一項に記載した化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物をインテグリン発現阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いる用途。

図 1

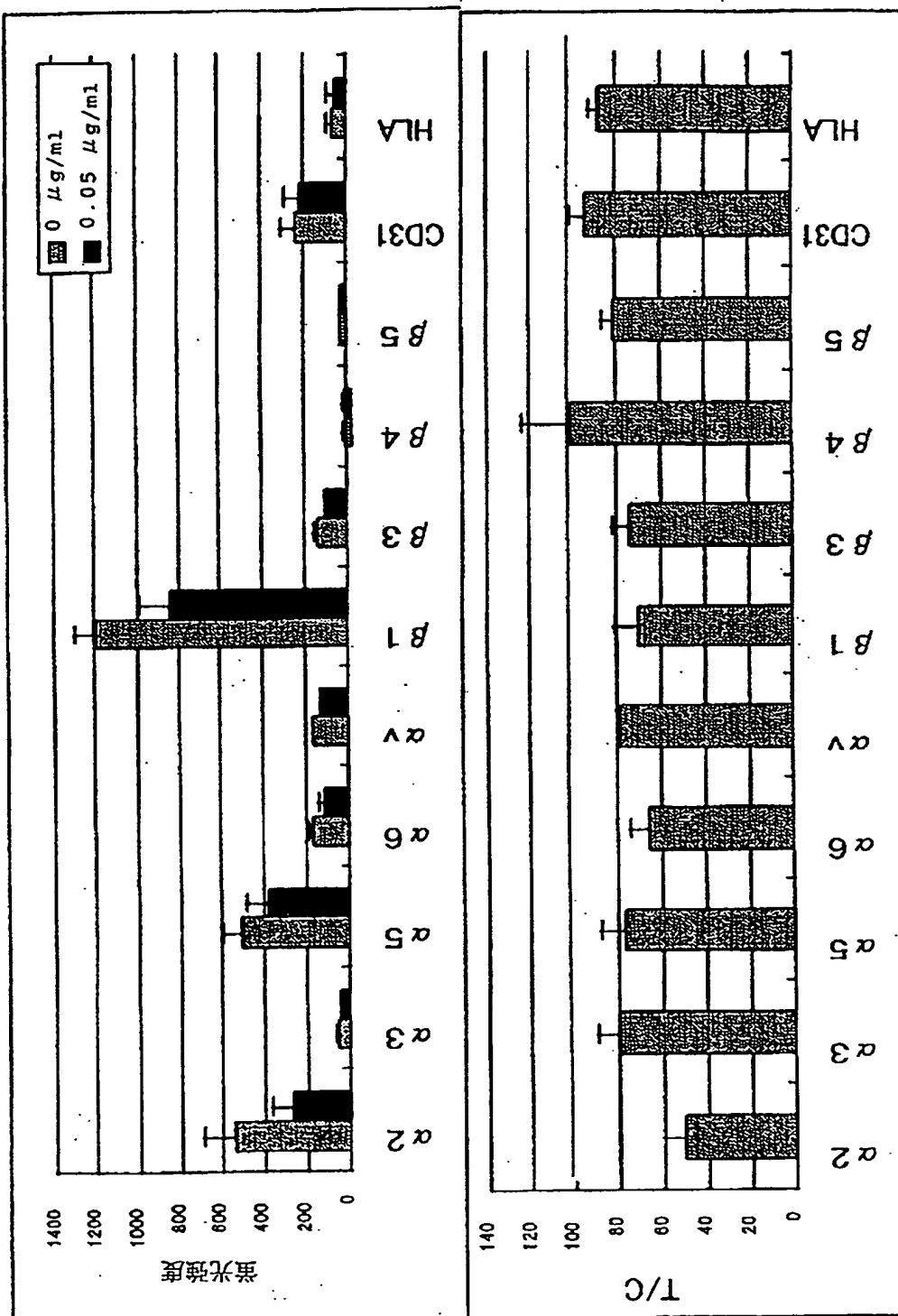


図 2

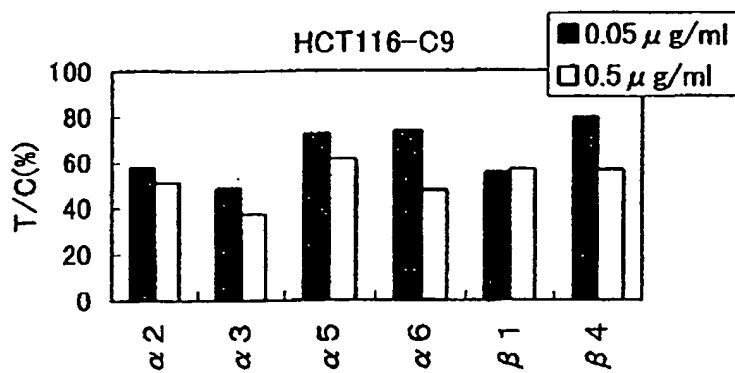


図 3

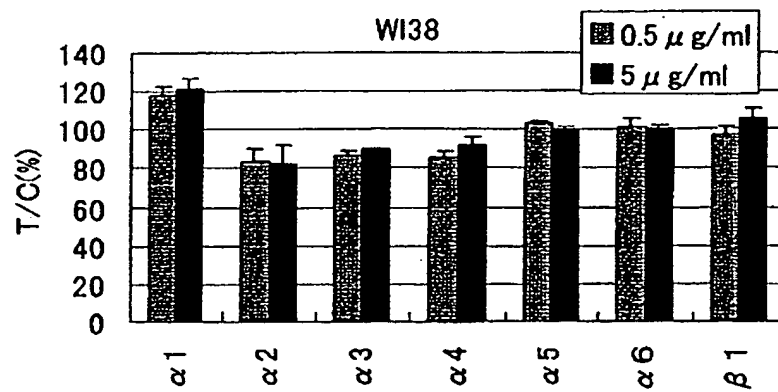
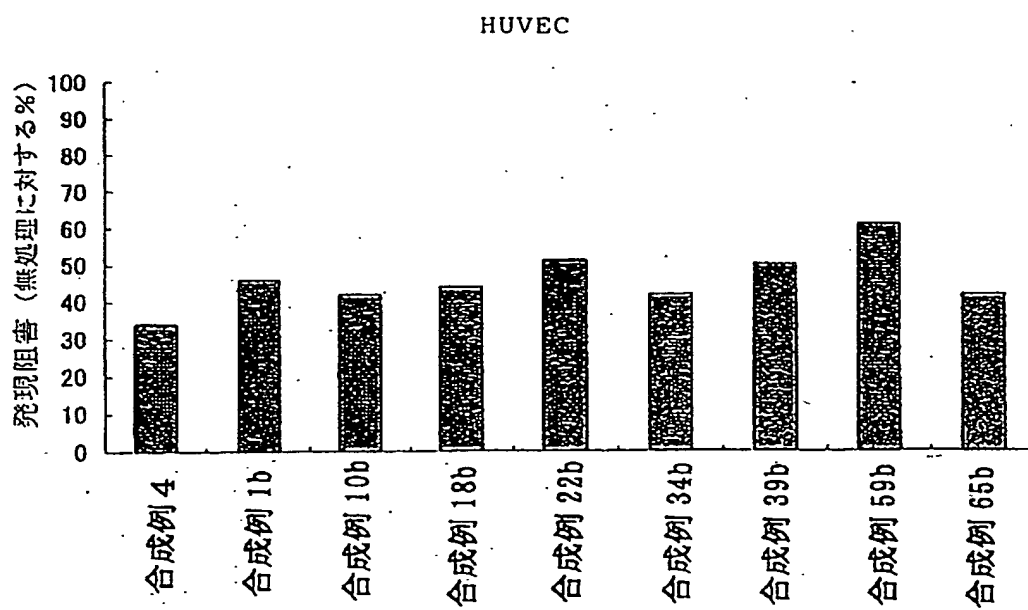


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/404, 31/4439, 31/506, 31/4705, 31/437, 31/4178, 31/427, 31/4709, 31/47, 31/472, 31/501, 31/427, 31/4725, 31/353, 31/416, 31/4025, A61P43/00, 9/10, 17/06, 35/00, 19/10, 29/00, 7/02, 35/04 // C07D209/42, 209/30, 209/08, 401/12, 409/12, 403/12, 471/04, 217/26, 215/38, 217/22, 217/24, 217/02, 311/18, 231/56, 417/14, 417/12, 209/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/404, 31/4439, 31/506, 31/4705, 31/437, 31/4178, 31/427, 31/4709, 31/47, 31/472, 31/501, 31/427, 31/4725, 31/353, 31/416, 31/4025 // C07D209/42, 209/30, 209/08, 401/12, 409/12, 403/12, 471/04, 217/26, 215/38, 217/22, 217/24, 217/02, 311/18, 231/56, 417/14, 417/12, 209/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/52493, A2 (Texas Biotechnology Corporation), 21 October, 1999 (21.10.99) & AU, 9935637, A & US, 6096773, A & EP, 1079825, A2	3, 23 4-21
X A	WO, 99/35163, A1 (Celltech Therapeutics Limited), 15 July, 1999 (15.07.99), whole document, especially EXAMPLE 26, EXAMPLE 43 & US, 6197794, A & EP, 1044215, A1	3, 23 4-21
X A	WO, 98/58902, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 30 December, 1998 (30.12.98), whole document, especially Table 4 Ex No.147-150, Abstract & EP, 991619, A1	3, 23 4-21
X A	US, 5843906, A (G. D. Searle & Co.), 01 December, 1998 (01.12.98), whole document, especially EXAMPLE 9 (Family: none)	3, 23 4-21
X A	WO, 98/44797, A1 (Merck & Co., Inc.), 15 October, 1998 (15.10.98)	3, 23 4-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 April, 2001 (09.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00713

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	& EP, 973396, A1 US, 5773646, A (G. D. Searle & Co.), 30 June, 1998 (30.06.98), whole document, especially from EXAMPLE 77 to EXAMPLE 102 (Family: none)	3,23 4-21
X A	WO, 97/36859, A1 (G.D. Searle & Co.), 09 October, 1997 (09.10.97), whole document, especially Example 62 & EP, 891325, A1 & JP, 2000-515493, A & US, 5952381, A	3,23 4-21
X A	WO, 97/36861, A1 (G.D. Searle & Co.), 09 October, 1997 (09.10.97) & EP, 889876, A1 & JP, 2000-507952, A	3,23 4-21
X A	WO, 97/36862, A1 (G.D. Searle & Co.), 09 October, 1997 (09.10.97) & EP, 889877, A1 & JP, 2000-506538, A	3,23 4-21
X	WO, 95/7276, A1 (Eisai Co., Ltd.), 16 March, 1995 (16.03.95) & JP, 7-83828, A2 & EP, 673937, A1 & US, 5721246, A	3-10,18-20,23
PX	WO, 2000/41469, A2 (Bayer A.G.), 20 July, 2000 (20.07.00), whole document (Family: none)	3,23
PX	WO, 2000/38786, A2 (G.D. Searle & Co.), 06 July, 2000 (06.07.00) (Family: none)	3,23
PX	WO, 2000/32575, A1 (Celltech Therapeutics Limited), 08 June, 2000 (08.06.00) (Family: none)	3,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00713

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 22 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1,2
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although various remedies, inhibitors, etc. based on the effect of inhibiting integrin expression are described in these claims, no active ingredient of these remedies or inhibitors is disclosed therein and thus these claims are unclear. Therefore, no meaningful international search can be practiced thereon.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K45/00, A61K31/404, 31/4439, 31/506, 31/4705, 31/437, 31/4178, 31/427, 31/4709, 31/47, 31/472, 31/501, 31/427, 31/4725, 31/353, 31/416, 31/4025, A61P43/00, 9/10, 17/06, 35/00, 19/10, 29/00, 7/02, 35/04 // C07D209/42, 209/30, 209/08, 401/12, 409/12, 403/12, 471/04, 217/26, 215/38, 217/22, 217/24, 217/02, 311/18, 231/56, 417/14, 417/12, 209/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K45/00, A61K31/404, 31/4439, 31/506, 31/4705, 31/437, 31/4178, 31/427, 31/4709, 31/47, 31/472, 31/501, 31/427, 31/4725, 31/353, 31/416, 31/4025 // C07D209/42, 209/30, 209/08, 401/12, 409/12, 403/12, 471/04, 217/26, 215/38, 217/22, 217/24, 217/02, 311/18, 231/56, 417/14, 417/12, 209/12 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/52493, A2 (Texas Biotechnology Corporation) 21. October. 1999 (21. 10. 99) & AU, 9935637, A & US, 6096773, A & EP, 1079825, A2	3, 23 4-21
X A	WO, 99/35163, A1 (Celltech Therapeutics Limited) 15. July. 1999 (15. 07. 99) whole document, especially EXAMPLE 26, EXAMPLE 43 & US, 6197794, A & EP, 1044215, A1	3, 23 4-21
X A	WO, 98/58902, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 30. December. 1998 (30. 12. 98) whole document, especially Table 4 Ex No. 147-150, Abstract & EP, 991619, A1	3, 23 4-21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 04. 01	国際調査報告の発送日 24. 04. 01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印	4 C 9 0 5 1
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US, 5843906, A (G. D. Searle & Co.) 1. December. 1998 (01. 12. 98) whole document, especially EXAMPLE 9 (No Family)	3, 23 4-21
X A	WO, 98/44797, A1 (Merck & Co., Inc.) 15. October. 1998 (15. 10. 98) & EP, 973396, A1	3, 23 4-21
X A	US, 5773646, A (G. D. Searle & Co.) 30. June. 1998 (30. 06. 98) whole document, especially from EXAMPLE 77 to EXAMPLE 102 (No Family)	3, 23 4-21
X A	WO, 97/36859, A1 (G. D. Searle & Co.) 9. October. 1997 (09. 10. 97) whole document, especially Example 62 & EP, 891325, A1 & JP, 2000-515493, A & US, 5952381, A	3, 23 4-21
X A	WO, 97/36861, A1 (G. D. Searle & Co.) 9. October. 1997 (09. 10. 97) & EP, 889876, A1 & JP, 2000-507952, A	3, 23 4-21
X A	WO, 97/36862, A1 (G. D. Searle & Co.) 9. October. 1997 (09. 10. 97) & EP, 889877, A1 & JP, 2000-506538, A	3, 23 4-21
X	WO, 95/7276, A1 (Eisai Co., Ltd.) 16. March. 1995 (16. 03. 95) & JP, 7-83828, A2 & EP, 673937, A1 & US, 5721246, A	3-10, 18-20, 23
P X	WO, 2000/41469, A2 (Bayer A. G.) 20. July. 2000 (20. 07. 00) whole document (No Family)	3, 23
P X	WO, 2000/38786, A2 (G. D. Searle & Co.) 6. July. 2000 (06. 07. 00) (No Family)	3, 23
P X	WO. 2000/32575, A1 (Celltech Therapeutics Limited) 8. June. 2000 (08. 06. 00) (No Family)	3, 23

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 2 2 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT 規則39.1(iV) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1, 2 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
これらの請求の範囲には、インテグリン発現作用に基づく種々治療剤、阻害剤などが記載されているが、当該治療剤や阻害剤の有効成分が何ら記載されておらず不明確であるため、有意義な国際調査を行うことができない。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。